

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atogepant (Aquipta[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3A

Migräne-Prophylaxe

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 26.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	88
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	89

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	90
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Nicht-Kopfschmerz-Symptome bei Migräne.....	17
Tabelle 3-2: ICHD-3-Klassifikation der Migräne.....	18
Tabelle 3-3: Diagnostische Kriterien für Migräne ohne Aura laut ICHD-3.....	19
Tabelle 3-4: Diagnostische Kriterien für Migräne mit Aura laut ICHD-3.....	20
Tabelle 3-5: Diagnostische Kriterien für chronische Migräne laut ICHD-3.....	21
Tabelle 3-6: Übersicht der zugelassenen Therapieoptionen zur Migräne-Prophylaxe in Deutschland.....	24
Tabelle 3-7: Nebenwirkungen und Kontraindikationen der konventionellen Migräne-Prophylaktika entsprechend der jeweiligen Fachinformation.....	28
Tabelle 3-8: Nebenwirkungen und Kontraindikationen der CGRP-mABs entsprechend der jeweiligen Fachinformation.....	32
Tabelle 3-9: Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen bei CGRP-mABs.....	33
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2024.....	38
Tabelle 3-11: Quantifizierung der Population B anhand neuer Kassendaten [142].....	46
Tabelle 3-12: Erwartete Zunahme der Prävalenz der Migräne in den Jahren 2025-2029.....	49
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	50
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	65
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	69
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	74
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	75
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	75
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	76
Tabelle 3-21: Dosisanpassungen bei Wechselwirkungen.....	80
Tabelle 3-22: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen.....	84
Tabelle 3-23: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR.....	86

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 88

Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Stadien der Migräne.....	16
Abbildung 3-2: Schritte zur Herleitung der Größe der Zielpopulation in der GKV von Atogepant in den Populationen A und B.....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Adenylylcyclase
AIM-D	Activity Impairment in Migraine-Diary
ALT	Alanin Aminotransferase
AST	Aspartat Aminotransferase
AV	Atrioventrikulär
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BOTOX	Botulinum-Toxin Typ A
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CM	Chronische Migräne
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DGN	Deutschen Gesellschaft für Neurologie
DMKG	Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EM	Episodische Migräne
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End-stage renal disease
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HFI	Hereditäre Fructose-Intoleranz
HIT-6	Headache Impact Test-6
i.v.	Intravenös
IBMS	International Burden of Migraine-Studie
ICHD-3	3. Auflage der internationalen Kopfschmerzklassifikation
IHS	Internationale Kopfschmerzgesellschaft
IU	International Unit
mAB	Monoclonal antibody
MAO	Monoaminoxidase

MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MIDAS	Migraine-Disability-Assessment
MOH	Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch
MSQoL v2.1	Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
OATP	Organo-Anion-Transporter Polypeptide
PASS	Post-Authorization-Safety-Study
PKA	Proteinkinase A
PZN	Pharmazentralnummer
SA	Sinuatrial
SAS	Statistical Analysis Software
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
TK	Techniker Krankenkasse
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Atogepant (Aquipta®) ist indiziert zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migränetage pro Monat haben [1].

Im Rahmen der Beratung nach § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der G-BA eine Aufteilung des Anwendungsgebietes vorgenommen und folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) festgelegt [2]:

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

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.

- 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 (**Population B**).

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 Topiramate im Anwendungsgebiet nicht geändert hat und Topiramate weiterhin eine gut wirksame Therapieoption zur Migräne-Prophylaxe ist [2].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV fand am 17. April 2024 statt [2]. 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

- 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 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 Topiramate aufgesetzt (TEMPLE-Studie), um den Zusatznutzen von Atogepant in Population A nachweisen zu können [3-6]. Diese Studie ist jedoch nach dem Wegfall von Topiramate als mögliche ZVT-Option für die Nutzenbewertung nicht mehr relevant [2].

Dennoch wird die Studie nach Abschluss für Population A wichtige Evidenz liefern zum direkten Vergleich von Atogepant, das spezifisch für die Migräne entwickelt und zugelassen wurde und eine gute Wirksamkeit, sowie ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist, und Topiramate als Stellvertreter der konventionellen Migräne-Prophylaktika, das wie alle anderen Therapieoptionen in Population A mit Limitationen verbunden ist (siehe Abschnitt 3.2.2).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen wurden die Niederschriften zu den Beratungsgesprächen [2, 4-6] und die Fachinformation von Atogepant herangezogen [1].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Aquipta® 10 mg/60 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 11/2024 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-024 Atogepant zur Migräneprophylaxe.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Comparative Study of Oral Atogepant Versus Oral Topiramate to Assess Adverse Events in Adult Participants With Migraine (ATO-TOPIRAMATE) - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748483?term=NCT05748483&rank=1>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-047 Atogepant zur Migräneprophylaxe.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-043: Atogepant zur Migräneprophylaxe.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-315: Atogepant zur Migräneprophylaxe.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung

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) [1]. Anhand der Häufigkeit der Attacken wird Migräne als episodische Migräne oder chronische Migräne klassifiziert [2-4]. Kopfschmerzhäufigkeiten und Symptome können im Laufe der Zeit zunehmen, abnehmen oder schwanken [5, 6].

Die Migräne unterteilt sich in vier verschiedene Phasen (Prodrom, Aura-Phase, Migräneattacke und Postdrom, siehe Abbildung 3-1), in denen spezifische physiologische Mechanismen in bestimmten Hirnregionen auftreten. Als der primäre pathogenetische Mechanismus für die Entstehung von Migräne wurde die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems und die Freisetzung des Vasodilatation-vermittelnden CGRP (Calcitonin gene-related peptide) identifiziert [4]. Während eines Migräneanfalls wird CGRP aus nozizeptiven Endigungen freigesetzt und bewirkt die Sensibilisierung der perivaskulären Nozizeptoren, was unter anderem zu den mit Migräne verbundenen Kopfschmerzen führt [7].

Der Erkrankungsgipfel der Migräne liegt in einem Alter zwischen 20 und 50 Jahren. Dabei sind Frauen häufiger betroffen als Männer [8]. 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 [9, 10]. Darüber hinaus ist eine Migräneattacke häufig mit einer Reihe von Komorbiditäten wie z. B. psychiatrischen, neurologischen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden [1, 11, 12].

Die Migräne gilt trotz vorhandener Therapieoptionen als nicht heilbar und beeinträchtigt sowohl die Lebensqualität als auch die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen erheblich [13]. Der Schwerpunkt der Migräne-Prophylaxe liegt daher darauf, die Häufigkeit, Dauer und Intensität der Attacken zu verringern [1]. Trotz verschiedener Behandlungsmöglichkeiten zeigt sich

jedoch in Studien, dass viele Migränapatienten bis heute keine angemessene Therapie erhalten und eine therapeutische Unterversorgung besteht [14-17].

Pathogenese der Erkrankung

Für die Entstehung der Migräne wird das Zusammenspiel verschiedener Faktoren verantwortlich gemacht [1]. Hierzu zählen genetische Faktoren sowie physiologische und biochemische Faktoren (z. B. Stoffwechselstörungen, Stickstoffmonoxid-Konzentration, hormonelle Schwankungen, erhöhter oxidativer Stress) und auch patientenindividuelle alltagsbedingte Faktoren (z. B. Schlafprobleme oder Stress) [15, 18-20].

Migräne ist eine neurologische Erkrankung und birgt eine komplexe Pathophysiologie [15]. In den Phasen Prodrom, Aura, Migräneattacke und Postdrom treten spezifische physiologische Mechanismen in bestimmten Hirnregionen auf (Abbildung 3-1) [21]. Die Symptome des Prodroms deuten mitunter auf eine Dysfunktion des Hypothalamus und des Hirnstamms hin, während die Symptome der Aura-Phase auf eine fokale kortikale Dysfunktion hindeuten. Die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems und die Freisetzung des Vasodilatationsvermittelnden CGRP wurden als die primären pathogenetischen Mechanismen für die Entstehung von Migräneattacken identifiziert [4, 7, 22]. Durch die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems werden sowohl zentrale als auch periphere Mechanismen wie die Freisetzung von Entzündungsmediatoren eingeleitet [23]. Der Neurotransmitter CGRP kommt in den Isoformen CGRP- α und CGRP- β vor. CGRP- β wird hauptsächlich im enterischen Nervensystem exprimiert [24]. CGRP- α wird hingegen mit dem trigeminalen System assoziiert und ist ein starker Vasodilatator der zerebralen und peripheren Blutgefäße [4, 22, 24]. Sein Rezeptor befindet sich in den Blutgefäßen der Meningen und des Gehirns. Bei der Migräne ist CGRP an der Regulation des Herz-Kreislauf-Systems, der Modulation von Schmerzrezeptoren und Blutgefäßen, der Übertragung von Schmerzsignalen, der Vasodilatation und der Vermittlung neurogener Entzündungen beteiligt [25]. Während eines Migräneanfalls wird CGRP aus nozizeptiven Endigungen freigesetzt [7]. Das Neuropeptid CGRP bindet an den CGRP-Rezeptor auf vaskulären glatten Muskelzellen. Dies führt zur Aktivierung der Adenylylcyclase (AC). Die AC katalysiert die Synthese von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP). cAMP wiederum aktiviert die Proteinkinase A (PKA). Die PKA-Aktivierung führt zu einem Kaliumausstrom, der eine Hyperpolarisation der glatten Gefäßmuskulatur und eine Vasodilatation bewirkt, was schließlich zur Sensibilisierung perivaskulärer Nozizeptoren und unter anderen zum Migränekopfschmerz führt [7]. Es wird angenommen, dass die Migräneprogredion durch neuronale Übererregbarkeit in den für die Migränepathogenese verantwortlichen Hirnarealen und/oder durch eine verminderte hemmende Kontrolle des Hirnstamms erfolgt. Diese physiologischen Veränderungen können nach der Migräneattacke bis in die Postdrom-Phase andauern [7].

Symptomatik der Migräne

Eine Migräne besteht aus den Phasen Prodrom, Aura, Migräneattacke und Postdrom [21, 26, 27]. Diese Phasen gehen mit einer spezifischen Symptomatik einher (Abbildung 3-1).

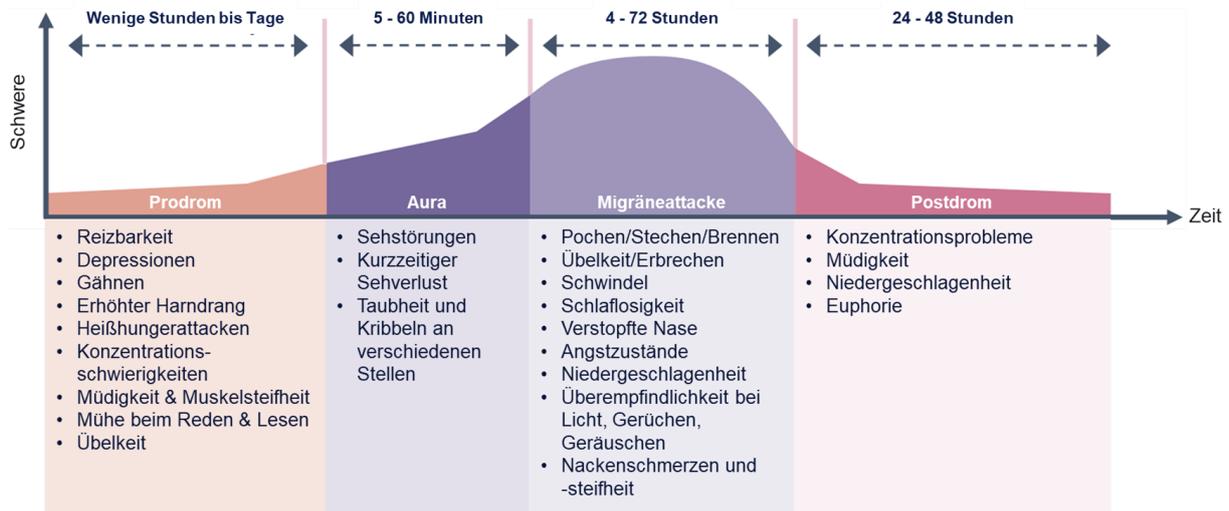


Abbildung 3-1: Stadien der Migräne

Eine Migräne besteht aus den Phasen Prodrom, Aura, Migräneattacke und Postdrom, die spezifische Symptome aufweisen. Die Abbildung wurde adaptiert nach [28].

In der Prodrom-Phase treten z. B. Warnzeichen und Symptome wie Reizbarkeit, Depressionen, Gähnen, erhöhter Harndrang, Heißhungerattacken, Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit und Muskelsteifheit, Mühe beim Reden und Lesen oder Übelkeit auf, die mehrere Tage anhalten können [27, 28].

Die Aura-Phase geht etwa einem Drittel der Migräneattacken voraus [29]. Die Aura ist ein vorübergehendes fokales neurologisches Symptom, das aus visuellen, sensorischen, sprachlichen oder zerebralen Störungen besteht [29]. Häufig besteht eine Aura aus visuellen Manifestationen wie Skotomen, Photophobie oder visuellen Szintillationen [30]. In der Regel treten diese Symptome vor den Kopfschmerzattacken auf. Sie können aber auch während oder nach den Kopfschmerzen auftreten [15].

Die darauffolgende Migräneattacke kann zwischen 4 und 72 Stunden andauern. Die Intensität der Attacke wird oft durch körperliche Aktivitäten verstärkt [2, 28]. Sie ist meist durch einseitige Kopfschmerzen gekennzeichnet, die mäßig bis stark pochend sind [31]. Begleitet werden diese Schmerzen z. B. von Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, verstopfter Nase, Angstzuständen, Niedergeschlagenheit, Nackenschmerzen und -steifheit und Empfindlichkeit gegenüber Licht, Geruch und/oder Geräuschen [1, 28, 32, 33].

In der Postdrom-Phase klingt die Migräneattacke über einen Zeitraum von 24-48 Stunden langsam ab [28, 34]. Neben den Kopfschmerzen gehören Müdigkeit, Kopfschmerzen, Konzentrationsprobleme, gastrointestinale Symptome, Stimmungsschwankungen und Niedergeschlagenheit hier zu den gängigen Symptomen [21].

Die Häufigkeit und Schwere von Migräneattacken schwanken und sind oft unvorhersehbar [35-37]. Aufgrund der intensiven Schmerzen einer Migräne sind die Betroffenen während eines Anfalls stark beeinträchtigt und können ihrem normalen Alltag nicht nachgehen [38, 39]. Patienten mit Migräne berichten zudem über eine Reduktion ihrer Arbeitsstunden und denken, dass die Migräne Einfluss auf ihren Karriereerfolg hat [38, 40]. In einer Befragung gaben 70 % der Patienten mit EM an, dass ihr Berufsleben beeinträchtigt ist und bis zu 4,6 Arbeitstage pro Monat im Durchschnitt aufgrund von Migräne verpasst wurden [41]; bei Patienten mit CM geht man von einer insgesamt noch stärkeren Belastung aus [38, 39]. Darüber hinaus wirkt sich Migräne negativ auf das soziale Umfeld und familiäre Beziehungen von Betroffenen aus. Etwa jeder zweite Patient berichtet von einer geringeren Teilhabe bei Familienaktivitäten [42] beispielsweise auch durch Angst vor Attacken [43]. Rund 41 % der Betroffenen sind zudem überzeugt, sie wären ohne Migräneerkrankung bessere Eltern [42] und 69 % der Erkrankten sind auf Hilfe von Freunden und Familie angewiesen, um während einer Attacke den alltäglichen Aufgaben nachzukommen [44]. Viele Patienten mit Migräne haben oft das Gefühl, dass andere ihre Erkrankung nicht verstehen oder nicht ernst nehmen und sprechen dementsprechend auch nicht über ihre Attacken [41, 45]. Insbesondere Patienten mit vorherigem Therapieversagen weisen eine erhöhte Krankheitslast mit geringerer Lebensqualität und funktionellen Einschränkungen auf [46]. Zusätzlich zu den starken Kopfschmerzen gehen Migräneattacken mit einer Vielzahl von Symptomen einher, die nicht mit den Kopfschmerzen zusammenhängen, jedoch zu einer Handlungsunfähigkeit führen können [1, 27, 32, 33] (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Nicht-Kopfschmerz-Symptome bei Migräne

Sensorische Symptome	Kognitive Symptome	Autonome Symptome	Affektive Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • Photophobie • Phonophobie • Osmophobie • Allodynie 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorübergehende Amnesie • Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom • Schwierigkeiten beim Finden von Wörtern • Verminderte Fähigkeit, sich in vertrauten Umgebungen zurechtzufinden 	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit • Erbrechen • Diarrhöe • Nasale Kongestion • Laufende Nase • Tränenfluss • Gähnen • Vermehrter Harndrang • Appetitlosigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Reizbarkeit • Depressionen • Ängstlichkeit • Stress
Quelle: [1, 27, 32, 33]			

Zu den häufigsten Symptomen, die von Migränepatienten neben den Kopfschmerzen während einer Migräneattacke angegeben werden, gehören Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80 %), Erbrechen (40 % bis 50 %), Photophobie (60 %), Phonophobie (50 %) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %) [1].

Klassifikation und Schweregrade der Migräne

Die Klassifikation der Migräne erfolgt nach anerkannten Kriterien, die von der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) entwickelt wurden [47]. Die 3. Auflage der internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD-3) ist ein System zur Definition und Klassifizierung aller bekannten Kopfschmerzerkrankungen. Sie ist unterteilt in primäre Kopfschmerzerkrankungen und symptomatische Kopfschmerzen. Migräne gehört zu der Gruppe der primären Kopfschmerzen und wird laut ICHD-3-Klassifikation in Migräne mit oder ohne Aura, chronische Migräne, Migränekomplikationen, wahrscheinliche Migräne und episodisches Syndrom unterteilt (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: ICHD-3-Klassifikation der Migräne

ICHD-3 Code	Diagnose
1.	Migräne
1.1	Migräne ohne Aura
1.2	Migräne mit Aura
1.3	Chronische Migräne
1.4	Migränekomplikationen
1.5	Wahrscheinliche Migräne
1.6	Episodische Syndrome, die mit einer Migräne einhergehen können
Quelle: [47] ICHD: International Classification of Headache Disorders	

Für die beiden Haupttypen, Migräne ohne und mit Aura gelten laut ICHD-3 die nachfolgend dargestellten spezifischen Kriterien [47] (Tabelle 3-3, Tabelle 3-4).

Migräne ohne Aura ist durch wiederkehrende Kopfschmerzen mit einer Dauer von 4 bis 72 Stunden definiert. Diese treten typischerweise einseitig pulsierend auf und haben eine mittlere bis starke Schmerzintensität. Die Kopfschmerzen können durch körperliche Aktivität verstärkt werden. Zudem tritt oftmals Übelkeit und/oder Photo- und Phonophobie auf [47] (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Diagnostische Kriterien für Migräne ohne Aura laut ICHD-3

Diagnostische Kriterien für Migräne ohne Aura
A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen.
B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten
C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf: <ul style="list-style-type: none"> – Einseitige Lokalisation – Pulsierender Charakter – Mittlere oder starke Schmerzintensität – Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines: <ul style="list-style-type: none"> – Übelkeit und/oder Erbrechen – Photophobie und Phonophobie
E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.
Quelle: [47] ICHHD: International Classification of Headache Disorders

Die Migräne mit Aura ist durch wiederkehrende, komplett reversible visuelle, sensorische, sprachliche oder auch motorische Attacken oder sonstige Symptome des Zentralnervensystems charakterisiert. Diese Symptome werden entweder von Kopfschmerzen begleitet, oder die Kopfschmerzen treten innerhalb kurzer Zeit nach diesen Symptomen auf [47] (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Diagnostische Kriterien für Migräne mit Aura laut ICHD-3

Diagnostische Kriterien für Migräne mit Aura
A. Mindestens zwei Attacken, die das Kriterium B und C erfüllen.
B. Ein oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen Symptome <ul style="list-style-type: none"> – Visuell – Sensorisch – Sprechen und/oder Sprache – Motorisch – Hirnstamm – Retinal
C. Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> – Wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg – Zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf – Jedes Aurasymptom hält 5 bis 60 Minuten an – Mindestens ein Aurasymptom ist einseitig – Mindestens ein Aurasymptom ist positiv – Die Aura wird von Kopfschmerz begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten
D. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.
Quelle: [47] ICHHD: International Classification of Headache Disorders

Zusätzlich zu der Unterscheidung der Migräne in mit oder ohne Aura gibt es laut ICHD-3 Klassifizierung auch die Einordnung der chronischen Migräne. Üblicherweise wird die Migräne nach der Häufigkeit der Attacken als episodische Migräne (EM; < 15 Migränetage/Monat [bei Ausschluss einer CM, siehe Folgedefinition]) oder chronische Migräne (CM; ≥ 15 Kopfschmerztage/Monat über mehr als 3 Monate, mit Migränemerkmale ≥ 8 Tage/Monat) klassifiziert [2-4, 47] (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Diagnostische Kriterien für chronische Migräne laut ICHD-3

Diagnostische Kriterien für chronische Migräne	
A.	Kopfschmerz (migräneartig oder spannungstypartig) an ≥ 15 Tagen/Monat über > 3 Monate, welcher Kriterium B und C erfüllt.
B.	Auftreten bei einem Patienten, der mindestens fünf Attacken gehabt hat, welche die Kriterien B bis D für eine Migräne ohne Aura und/oder die Kriterien B und C für eine Migräne mit Aura erfüllt.
C.	An ≥ 8 Tagen/Monat über >3 Monate, wobei einer der folgenden Punkte erfüllt ist: <ul style="list-style-type: none"> – Kriterium C und D für eine Migräne ohne Aura – Kriterium B und C für eine Migräne mit Aura – Der Patient geht bei Kopfschmerzbeginn von einer Migräne aus und der Kopfschmerz lässt sich durch ein Triptan- oder Ergotaminderivat lindern.
D.	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.
Quelle: [47] ICHHD: International Classification of Headache Disorders	

Der natürliche Verlauf der Migräne ist komplex. Kopfschmerzhäufigkeit und Symptome können im Laufe der Zeit variieren [5, 6]. Eine Zunahme der Häufigkeit von Migräneattacken mit weniger schmerzfreien Tagen dazwischen kann auf eine Progression von EM zu CM hinweisen [6, 37]. Ein Patient kann zudem zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf zwischen EM und CM schwanken [37]. Auch wenn Patienten mit EM bereits stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind, führen die Symptome der Migräne bei Patienten mit CM zu noch größeren Einschränkungen. Neben der höheren Anzahl an Migränetagen, sind die Kopfschmerzen bei Patienten mit CM im Allgemeinen intensiver und auch die begleitenden Symptome ausgeprägter als bei Patienten mit EM. Dies geht einher mit einer höheren Belastung durch die Erkrankung und schränkt die Lebensqualität stark ein. Infolgedessen ist die Lebensqualität sowie die Möglichkeit Arbeits- und Freizeitaktivitäten auszuüben von CM-Patienten stark beeinträchtigt. Ca. 88-91 % der Migräne-Patienten leiden an einer EM und 9-12 % an einer CM [39, 48, 49].

Eine besondere Komplikation der Migräne kann auch ein Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch (medication overuse headache [MOH]) sein. Laut ICHD-3 wird dieser klassifiziert als Kopfschmerz an 15 oder mehr Tagen/Monat bei Patienten mit vorbestehender primärer Kopfschmerzerkrankung; der Kopfschmerz entwickelt sich als Folge eines regelmäßigen Übergebrauchs von Kopfschmerz-Akutmedikation (Einnahme an mind. 10 oder 15 Tagen/Monat je nach Medikation) für mehr als 3 Monate. Dieser Kopfschmerz verschwindet meist, aber nicht immer, nach Beendigung des Übergebrauchs [47]. Eins der Therapieziele einer medikamentösen Migräne-Prophylaxe ist auch die Vorbeugung eines MOH.

Komorbiditäten

Studien zeigen, dass Migräne eine höchst komorbide Erkrankung ist, die mit verschiedenen weit verbreiteten Komorbiditäten einhergeht. Das Komorbiditätsrisiko steigt mit der Häufigkeit der Kopfschmerzen und ist bei Personen mit hochfrequenter EM oder CM am größten [11, 50, 51].

Zu den auftretenden Komorbiditäten zählen unter anderem [1, 11, 12, 52]:

- Psychiatrische Erkrankungen (z. B. Depressionen, Angstzustände, Panikzustände, bipolare Störungen)
- Neurologische Erkrankungen (z. B. Epilepsie)
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt, Bluthochdruck)
- Schlafstörungen (z. B. Schlaflosigkeit, Schlafapnoe, Restless leg Syndrom)
- Inflammatorische Erkrankungen (z. B. Asthma, allergische Rhinitis, Arthritis)
- Chronische Schmerzzustände (z. B. Fibromyalgie)

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere bei Frauen eine Migräne mit Aura als Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen gilt [53]. Des Weiteren ist zum Beispiel eine komorbide Depression ein Risikofaktor für die Chronifizierung der Migräne sowie auch die Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch [54-56].

Komorbiditäten machen die Behandlung von Migräne noch komplexer. Zudem erhöhen sie das Ausmaß der Einschränkung und senken die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen [57, 58]. Dies kann bei vielen Migränepatienten zum sozialen Rückzug führen, der sich zusätzlich negativ auf die Lebensqualität auswirkt. Auch wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen Migräne und Komorbiditäten weiterer Klärung bedarf, ist eine wirksame und frühe Behandlung besonders wichtig, um eine mögliche Chronifizierung der Migräne und weitere Komplikationen zu vermeiden [59, 60].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Von Migräne sind weltweit ca. 14 % der Bevölkerung betroffen [61, 62]. Sie ist weltweit die häufigste Ursache für eine Einschränkung der Lebensqualität bei Männern und Frauen unter 50 Jahren [8]. Frauen sind dabei häufiger betroffen als Männer (geschätzte mittlere Gesamtprävalenz 18,9 % gegenüber 9,8 %) [11, 61, 63-65]. Der Höhepunkt der Migräneprävalenz wird im Allgemeinen im mittleren Lebensalter zwischen 35 und 39 Jahren erreicht [61, 64, 65], wobei bei Frauen die Prävalenz im Alter zwischen 18 und 29 Jahren am höchsten ist und bei Männern in der Altersgruppe der 30- 39-Jährigen [66]. Migräneattacken dauern bei Frauen tendenziell länger, mit einem erhöhten Risiko für das Wiederauftreten von Kopfschmerzen, stärkerer Beeinträchtigung und längerer Genesungszeit [67-69].

Bis zu 37 % der jungen Frauen leiden an Migräne [70, 71]. Frauen in dieser Lebensphase erleben erhebliche negative Auswirkungen auf ihr Berufs- und Familienleben, da sie aufgrund ihrer Migräne nicht in der Lage sind, ihre berufliche und familiäre Situation so zu gestalten, wie sie es sich wünschen [72]. Die persönliche Belastung durch Migräne steigt mit der Kopfschmerzhäufigkeit und ist am stärksten ausgeprägt bei Patienten, die suboptimal behandelt werden und bei denen frühere präventive Migränetherapien versagt haben [73, 74].

Charakterisierung der Zielpopulation

Atogepant ist zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zugelassen [75].

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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Zentrale Therapieziele in der Migräne-Prophylaxe

Bei der Behandlung der Migräne wird zwischen einer Akuttherapie und der Migräne-Prophylaxe unterschieden [1]. Die Notwendigkeit der medikamentösen Migräne-Prophylaxe ergibt sich laut deutscher S1-Leitlinie aus einem besonderen Leidensdruck, einer Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs durch häufigen Einsatz von Akutmedikation. Weitere Kriterien, die eine Migräne-Prophylaxe erfordern sind [1, 76]:

- ≥ 3 Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten
- Attacken, die auf eine Akuttherapie nicht ansprechen
- Patienten, welche die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren können
- Zunahme der Attackenfrequenz und Zunahme der Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln
- Komplizierte Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z. B. hemiplegischen) und/oder langanhaltenden Auren
- Nach einem migränösen Hirninfarkt bei Ausschluss anderer Infarkursachen

Die medikamentöse Migräne-Prophylaxe zielt daher darauf ab, die Frequenz, Intensität und Dauer von Migräneattacken zu verringern [1, 76]. Außerdem soll sie Kopfschmerzen vorbeugen, die durch den Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln entstehen [1]. Als primäres Therapieziel für die Migräne-Prophylaxe formuliert die aktuelle deutsche S1-Leitlinie und die Konsensus-Leitlinie der Fachgesellschaften für die EM die Halbierung der Zahl der durchschnittlichen monatlichen Migränetage. Bei der CM gilt eine Reduktion von mindestens 30 % der monatlichen Migränetage als primäres Therapieziel [76]. Sekundäres Ziel ist die

Linderung der Attacken, die Verbesserung des Ansprechens auf Akutmedikation und die Reduktion der Tage, die eine Akutmedikation erfordern [1].

Der Therapieerfolg kann auch anhand von klinisch akzeptierten Kriterien, wie signifikanten Verbesserungen von validierten, migränespezifischen, patientenbezogenen Outcome-Messungen, z. B. eine 30 %-ige Reduzierung des Migraine-Disability-Assessment (MIDAS)-Scores oder durch eine Reduzierung beim 6-Punkte-Headache-Impact-Test (HIT-6) um mindestens 5 Punkte, gemessen werden [1].

Derzeitige Therapiesituation der Migräne-Prophylaxe

Zur Migräne-Prophylaxe empfiehlt die aktuelle S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) eine medikamentöse Prophylaxe in Kombination mit nicht-medikamentösen Maßnahmen [1]. In der S1-Leitlinie wird bei Medikamenten mit hoher Evidenz zwischen primär oralen Substanzen und monoklonalen Antikörpern zur Migräne-Prophylaxe unterschieden. Zu den oralen Substanzen gehören Betablocker (z. B. Propranolol und Metoprolol), Kalziumkanalblocker (Flunarizin), Antikonvulsiva (z. B. Topiramate) sowie Antidepressiva (Amitriptylin). Die monoklonalen Antikörper (nachfolgend CGRP-mABs genannt)¹ sind gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) oder gegen CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab) gerichtet. Bei Chronischer Migräne kann zudem Clostridium Botulinum-Toxin Typ A zur Linderung der Symptome angewendet werden (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Übersicht der zugelassenen Therapieoptionen zur Migräne-Prophylaxe in Deutschland

Therapieoption	Wirkstoff	Anwendungsgebiet in der Migräne-Prophylaxe
Betablocker		
Metoprolol	Metoprolol (z. B. MetoHEXAL®)	Migräne-Prophylaxe [77]
Propranolol	Propranolol (z. B. Dociton®)	Migräne-Prophylaxe [78]
Kalziumkanalblocker		
Flunarizin	Flunarizin (z. B. Flunarizin acis®)	Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat [79, 80].

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

Therapieoption	Wirkstoff	Anwendungsgebiet in der Migräne-Prophylaxe
Antikonvulsiva		
Topiramate	Topiramate (z. B. Topamax®)	Topiramate ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramate ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung [81].
Antidepressiva		
Amitriptylin	Amitriptylin (z. B. Amitriptylin-neuraxpharm®)	Amitriptylin wird angewendet zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen [82, 83].
Biologika		
CGRP-Rezeptor-Antagonist	Erenumab (Aimovig®)	Aimovig® ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [84].
CGRP-Antagonist	Fremanezumab (Ajovy®)	AJOVY® wird angewendet zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [85].
	Galcanezumab (Emgality®)	Emgality® ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [86].
	Eptinezumab (Vyepi®)	VYEPTI wird angewendet zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [87].
Sonstige Medikamente		
<i>Clostridium botulinum</i> -Toxin	Botulinum-Toxin Typ A (z. B. BOTOX®)	BOTOX® ist indiziert zur Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [88].

Propranolol, Metoprolol, Flunarizin sowie Topiramate und Amitriptylin werden laut der aktuellen S1-Leitlinie zur Migräne-Prophylaxe empfohlen. Diese Wirkstoffe wurden jedoch

ursprünglich nicht zur Migräneprävention entwickelt, sondern für die Behandlung anderer Erkrankungen wie Epilepsie, Bluthochdruck und Depressionen [89].

Für Migränepatienten, bei denen konventionelle orale Präventivtherapien versagt haben, stellen CGRP-mABs eine weitere Behandlungsoption dar. Im Gegensatz zu den auf dem Markt erhältlichen oralen Wirkstoffen wurden sie speziell für die Migräne-Prophylaxe entwickelt und zugelassen und greifen gezielt in die Pathologie der Migräne ein.

Ein weiterer Wirkstoff, der zur Linderung der chronischen Migränesymptome indiziert ist, ist das *Clostridium botulinum*-Toxin [88]. Diese Therapieoption kommt jedoch gemäß Zulassung nur für die 9-12 % Migräne-Patienten infrage, die an einer CM leiden [38-40].

Therapeutischer Bedarf in der Migräne-Prophylaxe

Die derzeitigen Therapieoptionen für die Migräne-Prophylaxe sind mit Einschränkungen und Nebenwirkungen oder einer zu geringen Reduktion der Migränehäufigkeit sowie des Schweregrads verbunden, was dazu führt, dass die Medikation häufig abgebrochen wird [1]. 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 [14, 17]. Laut der CaMEO-I-Studie erhalten nur 15 % der Patienten in Deutschland, die für eine prophylaktische Behandlung in Frage kommen, auch eine solche [90]. Zudem werden schätzungsweise 42 % der bereits diagnostizierten Migränepatienten in Deutschland, die einen Arzt sehen, zum aktuellen Zeitpunkt nicht einmal minimal angemessen prophylaktisch versorgt [91, 92]. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Zum einen gibt es eine limitierte Auswahl an gut wirksamen Therapieoptionen, zum anderen liegen bei den verfügbaren Therapieoptionen oftmals Kontraindikationen und Nebenwirkungen sowie Einschränkungen in der Darreichungsform vor, die die Therapieadhärenz beeinträchtigen oder eine Behandlung unmöglich machen (siehe unten).

Eingeschränkte Wirksamkeit der verfügbaren Therapieoptionen

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels zur Migräne-Prophylaxe drückt sich mitunter durch die Reduktion der Häufigkeit, Schwere und Dauer von Migräneattacken aus [1]. Die Wirksamkeit der verfügbaren konventionellen oralen Therapieoptionen ist jedoch eingeschränkt und führt, neben Verträglichkeitsgründen, dazu, dass die Behandlung in vielen Fällen frühzeitig abgebrochen wird [49, 76, 93, 94]. Die Ergebnisse der zweiten „International Burden of Migraine“-Studie (IBMS-II) zeigen beispielsweise, dass 37 % bis 48 % der Studienteilnehmer die Behandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben [94]. Dies resultiert oftmals in einer Überversorgung mit akuten Schmerzmedikamenten und in einem ständigen Wechsel der Präventivbehandlungen, ohne dass die Häufigkeit oder der Schweregrad der Migräne für die Betroffenen ausreichend reduziert werden [49, 94, 95]. Eine Studie zeigt zudem, dass die Adhärenz der Patienten mit CM für die verfügbaren oralen Migräne-Prophylaktika nach 6 Monaten bei 25 % liegt und nach 12 Monaten weiter auf bis zu 14 % abnimmt. Der Wechsel zwischen verschiedenen Medikationen verschlechtert die Adhärenz zusätzlich, allerdings wurde der Grund für die fehlende Adhärenz in der Studie nicht erhoben

[93]. In einer weiteren Studie mit Patienten mit EM und CM, in der nach 6 Monaten bereits ca. 28 % der Teilnehmer die Behandlung abbrachen, wurde fehlende Wirksamkeit von 23 % der Teilnehmer als Grund für den Abbruch genannt [96].

Doch auch die CGRP-mABs haben trotz allgemein guter Wirksamkeit und Verträglichkeit Limitationen. Bei der CM können CGRP-mABs ein verzögertes Ansprechen zeigen, so dass eine lange Wartezeit von bis zu 6 Monaten nötig sein kann, bis die Wirksamkeit der Therapie für die Patienten spürbar wird [1]. Bei Therapieversagen ist ein Wechsel möglich, jedoch garantiert auch ein Wechsel kein Ansprechen und ein Teil der Patienten erhält weiterhin keine wirksame Therapie [59, 97-100]. Zudem legen manche Studien nahe, dass die Wirksamkeit der CGRP-mABs im Laufe der Zeit nachlassen kann („wearing-off“) und es zu hohen Abbruchraten kommen kann, wie z. B. unter der Therapie mit Erenumab [101]. So berichten 35-39 % der mit CGRP-mABs behandelten Patienten über ein Nachlassen der Wirksamkeit zwischen den Behandlungszyklen [101-103] und nur 26-34 % der Migränepatienten nehmen nach einer 12-monatigen Behandlung weiterhin CGRP-mABs.

Eine weitere Limitation ist die lange Halbwertszeit der CGRP-mABs. Wenn ein Patient das Medikament wegen Nebenwirkungen oder aufgrund eines Kinderwunsches absetzen möchte, dauert es mehrere Monate (ca. fünf Halbwertszeiten), bis der Wirkstoff vollständig abgebaut ist. Zum Beispiel hat Fremanezumab eine geschätzte Halbwertszeit von 30 Tagen [85]. Erenumab hat eine Halbwertszeit von 28 Tagen und weist nach 2 Monaten noch eine Plasmakonzentration von ca. 25 % auf [104].

Der therapeutische Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und einfach handhabbaren Therapieoptionen ist weiterhin hoch, da die verfügbaren Therapieoptionen mit Limitationen einhergehen (eingeschränkte Wirksamkeit, schlechte Adhärenz sowie hohe Abbruchraten). Die Anwendbarkeit der CGRP-mABs wird zusätzlich durch die lange Halbwertszeit sowie den möglichen Verlust der Wirksamkeit im Laufe der Zeit („wearing-off“) eingeschränkt. Zudem garantiert ein Wechsel kein Ansprechen auf den neuen Wirkstoff, sodass ein Teil der Patienten weiterhin keine für sie wirksame Therapie erhält, was die Bedeutung und den Bedarf an weiteren Therapiemöglichkeiten unterstreicht.

Nebenwirkungsprofil, Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen der verfügbaren Therapien

Die verfügbaren konventionellen oralen Therapieoptionen zur Migräne-Prophylaxe (Betablocker, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Kalziumkanalblocker) gehen oftmals mit belastenden Nebenwirkungen einher [1], die ihren Einsatz in der Praxis deutlich einschränken. So berichten Patienten z. B. unter anderem häufig von Müdigkeit, arterieller Hypotonie, kognitive Störungen, Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme, aber auch Schlafstörungen, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Depression und Psychosen [1, 78, 80, 81, 105]. Die Ergebnisse der zweiten „International Burden of Migraine“-Studie (IBMS-II) zeigen beispielsweise, dass 34 % bis 53 % der Studienteilnehmer die Behandlung aufgrund von Unverträglichkeiten beenden mussten [94]; in einer anderen Studie gaben sogar 59 % der Teilnehmer Nebenwirkungen als Abbruchgrund an [96]. Doch auch die neueren CGRP-mABs

sind mit einigen spezifischen Nebenwirkungen wie z. B. vielfältige Reaktionen an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Ausschlag, Schwellung/Ödem, Angioödem und Urtikaria, Schwindel, Müdigkeit, Nasopharyngitis und Muskelspasmen verbunden [1, 84-87] (siehe Tabelle 3-8). Zudem sind bei CGRP-mABs als körperfremde Proteine die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern möglich. Dies kann zu unerwünschte Immunreaktionen führen und womöglich auch die langfristige Wirksamkeit der CGRP-mABs verringern [106-108].

Darüber hinaus bestehen insbesondere für die oralen Therapien Kontraindikationen hinsichtlich verschiedener Komorbiditäten [1], z. B. Bradykardie, Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, Depression und Niereninsuffizienz [1, 78, 80, 81, 105] (siehe Tabelle 3-7). Aufgrund dessen kommen einige konventionelle Therapieoptionen für viele Patienten nicht infrage. Bei den CGRP-mABs wird die Anwendung aufgrund von Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung, ischämischem Insult, Subarachnoidalblutung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, COPD, pulmonaler Hypertension, Morbus Raynaud oder nach Organtransplantation nicht empfohlen (siehe Tabelle 3-9) [1, 84-87].

Tabelle 3-7, Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 stellen zusammenfassend die (sehr) häufigen Nebenwirkungen, Kontraindikationen und zu berücksichtigenden Vorsichtsmaßnahmen der aktuell verfügbaren Migräne-Prophylaktika dar.

Tabelle 3-7: Nebenwirkungen und Kontraindikationen der konventionellen Migräne-Prophylaktika entsprechend der jeweiligen Fachinformation

Wirkstoff	Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen (entsprechend Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Kontraindikationen (entsprechend 4.3 der Fachinformation)
Metoprolol [77]	Müdigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Bradykardie, Palpitationen, Kältegefühl in den Gliedmaßen, orthostatische Hypotonie, Atemnot insbesondere nach Anstrengung infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegwiderstandes bei entsprechend veranlagten Patienten (z. B. bei Asthma bronchiale), vorübergehende Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung oder Durchfall	<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Metoprolol und verwandten Derivaten oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile • Überempfindlichkeit gegenüber anderen Betarezeptorenblockern (eine Kreuzallergie zwischen Betarezeptorenblockern kann auftreten) • AV-Block II. oder III. Grades • Unbehandelter oder manifester Herzinsuffizienz (Lungenödem, beeinträchtigter Blutfluss oder Hypotonie) und kontinuierlicher oder intermittierender Behandlung, die zu einer Erhöhung der Kontraktilität des Herzmuskels führt (Betarezeptoren-Agonismus) • Klinisch signifikanter Sinusbradykardie

Wirkstoff	Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen (entsprechend Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Kontraindikationen (entsprechend 4.3 der Fachinformation)
		<p>(Herzfrequenz < 50 Schläge/min in Ruhe vor der Behandlung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sick-Sinus-Syndrom, außer bei Patienten mit einem permanenten Herzschrittmacher • Kardiogenem Schock • Höhergradigen SA-Blockierungen • schweren peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen • Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mm Hg) • Metabolischer Azidose • schwerer Form von Asthma bronchiale oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung • Gleichzeitiger Gabe von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe) • Patienten mit Myokardinfarkt, die eine Herzfrequenz < 45 bis 50 Schläge/min, ein PR-Intervall > 0,24 s, einen systolischen Blutdruck < 100 mm Hg und/oder eine schwere Herzinsuffizienz haben • Die gleichzeitige intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).
Propranolol [78]	Schlafstörungen, Alpträume Schwindel, Verwirrtheit, Bradykardie, orthostatische Hypotonie, Synkopen, Palpitationen, AV-Überleitungsstörungen, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, Kalte Extremitäten, Raynaud-Phänomen, Allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, Exantheme), Haarausfall, Müdigkeit und/oder Abgeschlagenheit (oft vorübergehend)	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Betarezeptorenblocker oder einen genannten sonstigen Bestandteil • AV-Block II. und III. Grades und Sick-Sinus-Syndrom bei Patienten ohne Herzschrittmacher • Höhergradiger sinuatrialer Block–Bradykardie (Ruhepuls vor Behandlungsbeginn unter 50 Schlägen pro Minute) • Nichtkompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)

Wirkstoff	Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen (entsprechend Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Kontraindikationen (entsprechend 4.3 der Fachinformation)
		<ul style="list-style-type: none"> • Prinzmetal-Angina • Schock • Hypotonie (unter 90 mm Hg systolisch) • Pulmonale Hypertonie • Asthma bronchiale oder Bronchospasmus • Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen • Gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern und anderen adrenerge Impulse verstärkenden Medikamenten • Gleichzeitige Behandlung mit Calciumantagonisten mit negativ inotroper Wirkung wie Verapamil und Diltiazem (eine Therapieumstellung von einer auf die andere Substanz sollte erst einige Tage nach Absetzen erfolgen) • Nach langer Nahrungskarenz • Urämie • Metabolische Azidose • Schwere periphere Durchblutungsstörungen • Hypoglykämieeigung, z. B.: Patienten, die längere Zeit gefastet haben oder eine diesbezüglich eingeschränkte gegenregulatorische Reserve haben • Unbehandeltes Phäochromozytom
Flunarizin [79, 80]	Rhinitis, Appetitsteigerung, Depressionen, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Obstipation, Magenbeschwerden, Übelkeit, Myalgie, Menstruation unregelmäßig, Brustschmerz, Fatigue, Gewicht erhöht	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. • Patienten mit vorbestehenden Symptomen von Morbus Parkinson oder anderen extrapyramidalen Erkrankungen • Patienten mit bestehenden depressiven Syndromen oder aus der Vorgeschichte bekannten rezidivierenden depressiven Syndromen
Topiramamat [81]	Anorexie, verminderter Appetit, Bradyphrenie, Depression, Beeinträchtigung des sprachlichen Ausdrucksvermögens, Insomnie, anomale Koordination, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie,	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen genannten sonstigen Bestandteil • Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen in der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter,

Wirkstoff	Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen (entsprechend Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Kontraindikationen (entsprechend 4.3 der Fachinformation)
	Lethargie, Gedächtnisstörung, Nystagmus, Parästhesie, Somnolenz, Tremor, Diplopie, Verschwommensehen, Diarrhö, Übelkeit, Fatigue, Reizbarkeit, Gewichtsabnahme, kongenitale Fehlbildungen und fetale Wachstumsrestriktionen	die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.
Amitriptylin [82, 83]	Aggression, Verwirrtheit, Libido vermindert, Agitiertheit, Schläfrigkeit, Tremor, Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit, Sprachstörung (Dysarthrie), Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörung, Parästhesie, Ataxie, Akkommodationsstörung, Mydriasis, Herzklopfen, Tachykardie, atrioventrikulärer Block, Schenkelblock, orthostatische Hypotonie, verstopfte Nase, Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit, Hyperhidrosis, Störungen bei der Harnblasenentleerung, Erektionsstörung, Müdigkeit, Durstgefühl, Gewicht erhöht, Elektrokardiogramm abnorm, Elektrokardiogramm QT verlängert, Elektrokardiogramm QRS-Komplex verlängert, Hyponatriämie	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ponceau 4R (E 124) (nur in Amitriptylinneuraxpharm 25 mg enthalten) oder einen genannten sonstigen Bestandteil • Kürzlich zurückliegender Herzinfarkt, Herzblock jeglichen Grades oder Herzrhythmusstörung und Koronarinsuffizienz • Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern ist kontraindiziert • Die gleichzeitige Anwendung von Amitriptylin und MAO-Hemmern kann ein Serotoninsyndrom hervorrufen (eine Kombination von Symptomen, zu denen Agitiertheit, Verwirrtheit, Tremor, Myoklonus und Hyperthermie gehören können). • Eine Behandlung mit Amitriptylin kann 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmers und frühestens 1 Tag nach Absetzen des reversiblen MAO-Hemmers Moclobemid eingeleitet werden. Eine Behandlung mit einem MAO-Hemmer kann 14 Tage nach Absetzen von Amitriptylin eingeleitet werden. • Schwere Lebererkrankung • Kinder unter 6 Jahren.
Botulinumtoxin A [88]	Kopfschmerzen, Migräne einschließlich Verschlimmerung der Migräne, Fazialparese, Oberlidptosis, Pruritus, Exanthem, Nackenschmerzen, Myalgie, Schmerzen am Bewegungsapparat, Steifheit der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe, Muskelanspannung, Muskelschwäche, Schmerzen an der Injektionsstelle	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Botulinum-Toxin Typ A oder einen der genannten sonstigen Bestandteile • Bei Infektionen an den vorgesehenen Injektionsstellen.

Wirkstoff	Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen (entsprechend Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Kontraindikationen (entsprechend 4.3 der Fachinformation)
AV: Atrioventrikulär; MAO: Monoaminoxidase; NYHA: New York Heart Association; SA: Sinuatrial		

Tabelle 3-8: Nebenwirkungen und Kontraindikationen der CGRP-mABs entsprechend der jeweiligen Fachinformation

Wirkstoff	Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen (entsprechend Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Kontraindikationen (entsprechend 4.3 der Fachinformation)
Erenumab [84]	Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie, Angioödem, Ausschlag, Schwellung/Ödem und Urtikaria), Obstipation, Pruritus, Muskelspasmen, Reaktionen an der Injektionsstelle	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
Galcanezumab [86]	Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Vertigo, Obstipation, Pruritus, Hautausschlag	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
Fremanezumab [85]	Schmerzen an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
Eptinezumab [87]	Nasopharyngitis, Überempfindlichkeitsreaktionen, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Ermüdung/Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
CGRP: Calcitonin gene-related peptide; mAB: monoklonaler Antikörper		

Tabelle 3-9: Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen bei CGRP-mABs

Wirkstoff	Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen
Erenumab (Aimovig®) [84]	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläres Risiko (bestimmte schwere kardiovaskuläre Erkrankungen wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen, für diese Patienten liegen keine Sicherheitsdaten vor) • Überempfindlichkeitsreaktionen • Obstipation • Allergische Reaktionen bei latexsensiblen Personen
Galcanezumab (Emgality®) [86]	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläres Risiko (bestimmte schwere kardiovaskuläre Erkrankungen wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen, für diese Patienten liegen keine Sicherheitsdaten vor) • Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem und Urtikaria)
Fremanezumab (Ajovy®) [85]	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria und Schwellungen), die innerhalb von Stunden bis 1 Monat nach der Verabreichung auftreten • Kardiovaskuläres Risiko (bestimmte schwere kardiovaskuläre Erkrankungen wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen, für diese Patienten liegen keine Sicherheitsdaten vor)
Eptinezumab (Vyepiti®) [87]	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläres, neurologisches oder psychiatrisches Risiko (bestimmte schwere Krankheiten wurden von klinischen Studien ausgeschlossen, für diese Patienten liegen nur begrenzte Sicherheitsdaten vor) • Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) • Anwendung bei Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz einschränken, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich (bei jedem Patienten ist eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben)
CGRP: Calcitonin gene-related peptide; mAB: monoklonaler Antikörper	

Zusammenfassend besteht daher insbesondere für Patienten, für die bestimmte Therapieoptionen aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht infrage kommen, ein hoher Bedarf an weiteren wirksamen Optionen mit günstigem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil [59, 109].

Einschränkungen durch die Darreichungsform von CGRP-mABs

Die Darreichungsform spielt insbesondere für Patienten neben der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie eine wichtige Rolle [110]. Eine Studie zeigte, dass Patienten für eine präventive medikamentöse Behandlung die einmal tägliche Einnahme einer Tablette (53 %) gegenüber einer subkutanen oder intravenösen monatlichen Injektion (9 % bzw. 4 %) oder einer vierteljährlichen Injektion (15 % bzw. 11 %) bevorzugen [110, 111]. Die derzeit verfügbaren CGRP-mAbs als migränespezifische, zielgerichtete Therapien stehen in subkutaner oder intravenöser Form zur Verfügung [84-87]. Injektionen sind jedoch oftmals mit Reaktionen an der Einstichstelle verbunden. Häufig wird von Nebenwirkungen wie Schmerzen, Verhärtungen, Ausschlag, Ödemen, Juckreiz und Erythemen an der Injektionsstelle berichtet [1, 84-87]. Zudem sind einige Migränepatienten nicht in der Lage, sich die Biologika ohne Hilfe selbst zu

verabreichen [112] oder haben eine Trypanophobie („Spritzenangst“) [110, 112, 113]. Die allgemeine Angst vor Spritzen wurde im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit auf 20-30 % bei jungen Erwachsenen geschätzt, wobei die Angst generell stärker bei Frauen ausgeprägt ist und mit zunehmendem Alter nachlässt [114]. Auch wenn allgemeine Angst vor Spritzen kein Ausschlussgrund für eine Therapie und von einer Phobie zu unterscheiden ist, kann dies zu einer Vermeidungshaltung hinsichtlich zu injizierender Therapeutika führen und damit den Zugang zur Behandlung zusätzlich erschweren. Des Weiteren ist für die Therapie mit CGRP-mABs mehr Planung notwendig, was die Flexibilität der Patienten einschränken kann. Zur Therapie mittels Infusion muss der Patient in der Arztpraxis sein [87]. Die CGRP-mABs zur Selbstinjektion [84-86] müssen bei Kühlschranktemperatur gelagert werden und bei Lagerung außerhalb des Kühlschranks innerhalb von 7 Tagen angewendet oder sonst entsorgt werden. Dies kann gerade bei höheren Reisetätigkeiten herausfordernd sein und die Flexibilität einschränken [84-86]. Zusammenfassend besteht daher derzeit ein hoher Bedarf an zielgerichteten oralen Therapieoptionen, die für die manche Patienten einfacher zu handhaben sind als CGRP-mABs und mit weniger applikationsbedingten Nebenwirkungen einhergehen sowie auch mehr Flexibilität bieten. 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.

Fazit zum therapeutischen Bedarf in der Migräne-Prophylaxe

Migräne ist eine komplexe, neurologische Erkrankung, die mit einer hohen Einschränkung der Lebensqualität verknüpft ist [1, 11, 12, 52].

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 darauf ab, die Häufigkeit, Intensität und Dauer der Migräneanfälle sowie die belastenden Begleitsymptome (wie Übelkeit, Erbrechen, Photophobie und Phonophobie) 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, unzureichende oder abnehmende Wirksamkeit, langsame Clearance-Raten sowie Einschränkungen durch die Darreichungsform (intravenös und subkutan) vorliegen [15, 49, 84-87, 94, 110, 112, 113, 115].

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

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Atogepant

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. Der CGRP-Rezeptor-Antagonist zeichnet sich gegenüber anderen zielgerichteten Therapieoptionen insbesondere durch seine einfache, einmal tägliche orale Darreichungsform aus. Damit steht Migränepatienten erstmals eine zielgerichtete Therapieoption mit hoher Wirksamkeit und günstigem Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil in Kombination mit der oralen patientenfreundlichen Darreichungsform zur Verfügung [75, 91, 110, 111]. Atogepant hat eine, insbesondere auch im Vergleich zu den CGRP-mABs, 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 [116, 117].

Die Wirksamkeit von Atogepant wurde in multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien nachgewiesen [118]. In diesen Studien zeigte Atogepant gegenüber Placebo signifikante Vorteile in den Dimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. So führte die Einnahme von Atogepant zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat sowie einer deutlichen Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (MSQoL v2.1) und der Beeinträchtigung der Patienten durch Kopfschmerzen (HIT-6) (siehe Modul 4). Die allgemein gute Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde auch z. B. in Patienten mit und ohne Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch gezeigt [119]. Zudem zeichnet sich Atogepant durch einen schnellen Wirkeintritt aus, mit einem signifikanten Vorteil gegenüber Placebo in der Reduktion monatlicher Migränetage bereits ab Tag 1 nach Behandlungsbeginn [120].

Darüber hinaus zeigt sich für Atogepant im Rahmen des in der Nutzenbewertung vorgelegten indirekten Vergleichs für Population B gegenüber Fremanezumab eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MSQoL v2.1, HIT-6) bei einem vergleichbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Auch bei einem indirekten Vergleich gegenüber Erenumab zeigt Atogepant eine vergleichbare Reduktion der Migränetage, eine vergleichbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des HIT-6 sowie ein gleichermaßen gutes Sicherheitsprofil (siehe Modul 4).

Des Weiteren weist Atogepant ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Eine 52-wöchige Langzeitstudie mit Atogepant zeigt ab Woche 4 die Verringerung der durchschnittlichen Migränetage pro Monat und der Tage mit akutem Medikamentengebrauch, die während des gesamten Studienjahres anhielt [121]. Ebenso wurden zu Beginn der Studie klinisch relevante Ansprechraten beobachtet, die im Verlauf der Studie zunahmen. Der Anteil der Teilnehmer, die eine ≥ 50 %ige, ≥ 75 %ige bzw. 100 %ige Verringerung der monatlichen Migränetage von Studienbeginn bis zum Ende der Studie erreichten, betrug etwa 84 %, 70 % bzw. 48 %. Abbrüche aufgrund mangelnder Wirksamkeit traten bei weniger als 1 % der

Patienten in der Atogepant-Gruppe auf [122]. Des Weiteren zeigt die Studie, dass eine langfristige tägliche Einnahme von Atogepant zur präventiven Behandlung von Migräne die krankheitsspezifische Lebensqualität verbessert (MSQoL v2.1), Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten und körperlicher Aktivität verringert (AIM-D) und die Beeinträchtigung durch Kopfschmerz reduziert (HIT-6). Die Verbesserungen der patientenberichteten Endpunkte wurden zum frühesten untersuchten Zeitpunkt (4 Wochen) beobachtet und nahmen im Verlauf der 52-wöchigen Studie zu. Diese Ergebnisse untermauern die positiven Auswirkungen von Atogepant als wirksame Migräne-Prophylaxe [121].

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. Atogepant hat eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber den CGRP-mABs, hebt sich aber von diesen durch das Alleinstellungsmerkmal der oralen Anwendung ab und bietet den Patienten durch die einfache Darreichung und die kurze Halbwertszeit einen therapielevanten Vorteil. Atogepant stellt somit eine wertvolle weitere Therapieoption dar, um den hohen therapeutischen Bedarf der bisher unzureichend versorgten Migränepatienten zu adressieren.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz und Inzidenz der Migräne in Deutschland

Migräne ist eine hochprävalente neurologische Erkrankung. Weltweit liegt die Migräne mit einer Prävalenz von ca. 14 % auf Platz 3 der häufigsten Erkrankungen [13, 61, 62]. Allein in Deutschland leiden ca. 900.000 Menschen täglich an Migräne [13]. 100.000 davon sind arbeitsunfähig. Diese Zahlen unterstreichen die Bedeutung der Migräne für jeden Einzelnen sowie auch für die Volkswirtschaft. Frauen sind etwa zwei- bis dreimal häufiger von Migräne betroffen als Männer [1, 13, 61, 123, 124].

Atogepant ist zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zugelassen und deckt sich damit mit dem Anwendungsgebiet von Galcanezumab (D-445, 2019), Fremanezumab (D-460, 2019), Erenumab (D-669, 2021) und Eptinezumab (D-861, 2023) [125-131]. Für die Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz in der Zielpopulation werden die Daten aus den vorliegenden Nutzenbewertungen zu Galcanezumab,

Fremanezumab, Erenumab und Eptinezumab und die Ergebnisse einer eigenen Kassendatenanalyse verwendet, um neuere Daten zur Quantifizierung der Population B zu generieren, die den aktuellen Versorgungskontext bestmöglich abbilden. Die in den Nutzenbewertungen ermittelten Patientenzahlen beruhen auf Krankenkassenberichten der Techniker Krankenkasse (TK) [13] und der Barmer Ersatzkasse [132], sowie der Auswertung der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020 des Robert-Koch-Instituts [66].

Prävalenz

Die TK hat zur Ermittlung der Migräneprävalenz die ICD10-Codes G43.0-G43.9 (Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura, Status migrainosus, Komplizierte Migräne, Sonstige Migräne, Migräne, nicht näher bezeichnet) berücksichtigt [13]. Basierend auf den vorliegenden Kassendaten der TK wurde für das Jahr 2018 eine jährliche Prävalenzrate von 4,7 % ermittelt. Eine ähnliche Prävalenzrate ermittelte die Barmer Ersatzkasse mit 4,5 % basierend auf dem ICD10-Code G43 [132]. In dem Nutzenbewertungsverfahren von Erenumab wurde durch Novartis Pharma GmbH eine jährlichen Prävalenzrate von 3,8 % ermittelt [131]. Zwei neuere Kassendatenanalysen kommen zu einer administrativen Prävalenz der erwachsenen Patienten mit Migräne von 4,25 % [133] bzw. 4,3 % [134], was die Angaben aus den vergangenen Nutzenbewertungen bestätigt [134]. Auch die für dieses Dossier neu aufgesetzte Kassendatenanalyse führt mit 4,4 % zu einer vergleichbaren Prävalenz [135]. Somit ergibt sich insgesamt – im Einklang mit den Vorbewertungen – eine Spanne der Prävalenz von 3,8-4,7 %.

Diese administrative Prävalenz, die sich basierend auf Abrechnungsdaten ergibt, liegt deutlich unter der Prävalenz von 14 % (siehe oben), die in bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien berichtet wird [13, 61, 62], was die deutliche Unterdiagnose der Patienten mit Migräne widerspiegelt.

Inzidenz

In den Nutzenbewertungsverfahren von Erenumab bzw. Galcanezumab wurde die Inzidenz der Migräne in Deutschland anhand von Kassendatenanalysen bestimmt [130, 131]. Für das Jahr 2017 ergab sich in dem Nutzenbewertungsverfahren von Erenumab eine jährliche Inzidenzrate der Migräne von 0,47 % [131]. Die Analysen aus dem Verfahren von Galcanezumab ergaben für den Zeitraum 2011-2015 eine Inzidenzrate von 0,40-0,44 % [130]. Allerdings wird die tatsächliche Inzidenzrate vermutlich unterschätzt, da in den Kassendatenanalysen der GKV nur Behandlungsfälle und keine Neuerkrankungen erfasst werden, die nicht durch einen Arztbesuch bestätigt wurden. Zudem ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen, da anhand von Patientenbefragungen deutlich wird, dass über 50 % der Betroffenen in den letzten 12 Monaten keinen Arzt aufgesucht haben [17, 136, 137].

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Migräne tritt am häufigsten im Alter zwischen 20 und 50 Jahren auf [1, 13, 15]. Frauen sind in dieser Lebensphase zwei- bis dreimal häufiger von Migräne betroffen als Männer [1, 13, 61, 123, 124, 132]. Im Altersverlauf ist zu beobachten, dass Migräne in den jüngeren Altersgruppen häufiger auftritt und bei 18-29-jährigen Frauen am höchsten ist, während bei Männern die Prävalenz bei den 30-39-jährigen am höchsten ist [66]. Grundsätzlich werden Migräneattacken

mit zunehmendem Alter der Patienten seltener, aber auch im Alter sind Frauen etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Bei Frauen sind Migräneattacken tendenziell von längerer Dauer, mit einem höheren Risiko des Wiederauftretens von Kopfschmerzen, einer stärkeren Beeinträchtigung und einer längeren Erholungszeit verbunden [53].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2024

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Atogepant (Aquia [®]) Population A: Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.	1.537.317-1.922.420	1.352.258-1.686.743
Atogepant (Aquia [®]) Population B: Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen.	39.295-44.926	34.565-39.518

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch

Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Zulassung von Atogepant bezieht sich auf erwachsene Migränepatienten, die ≥ 4 Migränetage pro Monat erleiden. Für die frühe Nutzenbewertung hat der G-BA die Population in die folgenden 2 Populationen unterteilt (siehe Modul 3.1 sowie [138]):

- **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.

Hinsichtlich der Aufteilung der Patienten, in die vom G-BA definierten Populationen, bestehen, wie bereits in den zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren thematisiert, große Unsicherheiten. Diese betreffen insbesondere die Quantifizierung der Population B, also der Patienten, die nicht (mehr) für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen, da sie darauf nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen. Die Unsicherheiten in der Operationalisierung der Patientenpopulation B wurden in zurückliegenden Dossiers adressiert [128, 130] und explizit vom G-BA in den zugehörigen G-BA Beschlüssen thematisiert [139, 140].

Um die bestehenden Unsicherheiten zu adressieren, wurde folgendes Vorgehen gewählt:

Konsistenz mit vorherigen Verfahren: Die Annahmen zur administrativen Prävalenz sowie die Quantifizierung der Patienten mit mindestens 4 Migränetagen, die den letzten Beschlüssen zugrunde lagen, wurden beibehalten. Diese Angaben wurden als weitgehend plausibel angesehen [141]. Die verwendeten Daten basieren im Wesentlichen auf den im Rahmen der Nutzenbewertungen zu Erenumab und Galcanezumab vorgelegten Kassendatenanalysen sowie auf einer Adelphi-Befragung im Rahmen der Nutzenbewertung von Galcanezumab [130].

Neue Kassendatenanalyse: Um die Unsicherheiten hinsichtlich der Quantifizierung der Population B zu verringern, wurde eine neue Kassendatenanalyse auf Basis der Deutschen Analyse-Datenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (Gesundheitsforen Leipzig) in Auftrag gegeben. Diese soll unter Berücksichtigung des aktuellen Versorgungskontext belastbarere Daten zur Quantifizierung der Population B liefern. Die Berechnungen zur Zielpopulation wurden mit Excel erstellt [142]. Das Vorgehen zur Ableitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird nachfolgend schrittweise beschrieben und ist schematisch in Abbildung 3-2 dargestellt.

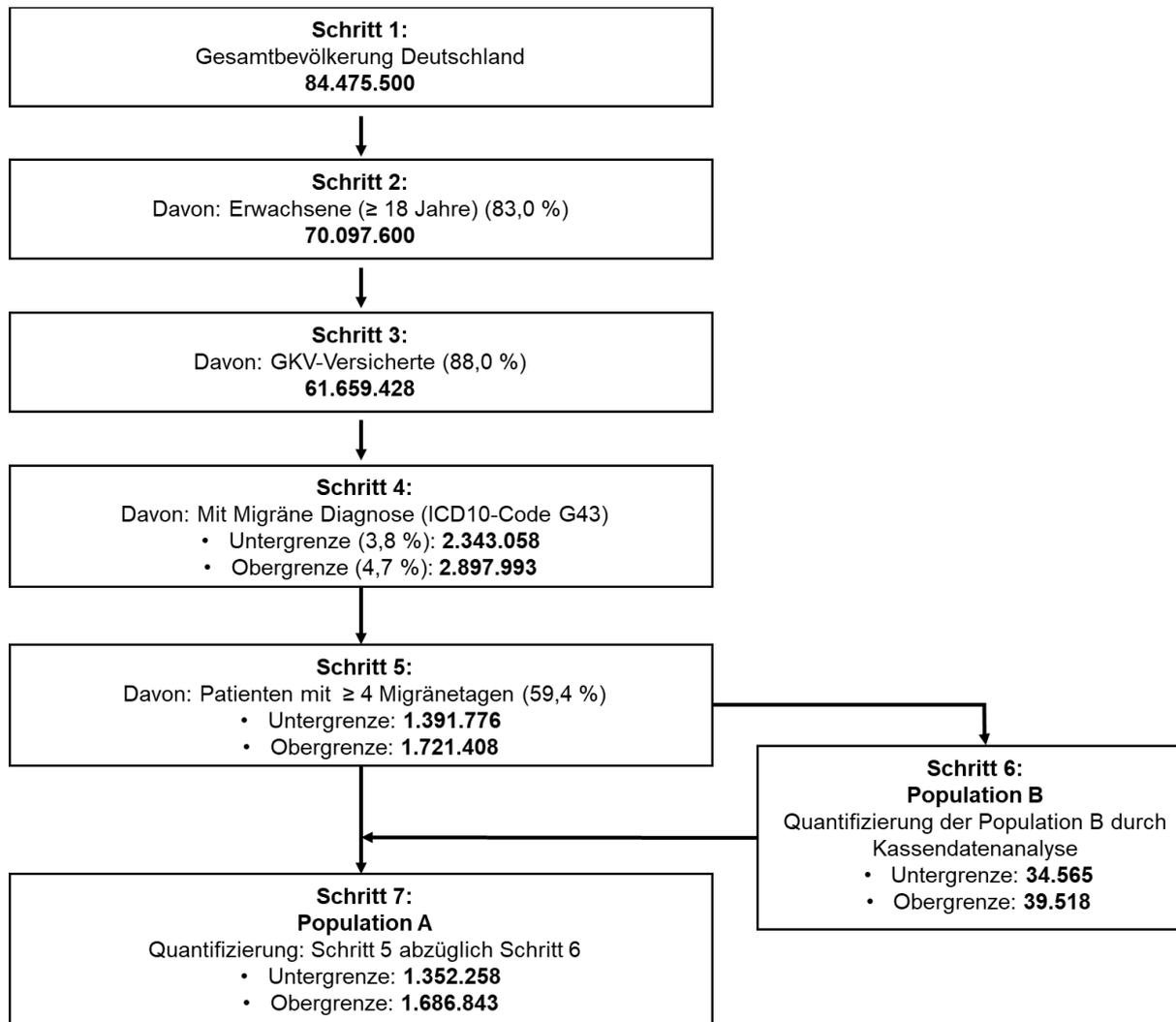


Abbildung 3-2: Schritte zur Herleitung der Größe der Zielpopulation in der GKV von Atogepant in den Populationen A und B

Die Ableitung der jeweiligen Patientenzahlen in Population A und B erfolgte basierend auf einer aktuellen Kassendatenanalyse [135] und ist ausführlich im Text beschrieben.

Schritt 1: Bevölkerung Deutschland am 31.12.2024

Für die Ableitung der Gesamtbevölkerungszahl in Deutschland werden die Angaben vom Statistischen Bundesamt zum 31.12.2023 herangezogen [143(S.5)]. Zum 31.12.2023 wird von 84.475.500 Personen ausgegangen (BEV-VARIANTE-02, Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat).

Schritt 2: Anteil erwachsener Bevölkerung in Deutschland

Für die Ableitung des Anteils Erwachsener (≥ 18 Jahre) an der Gesamtbevölkerung werden die Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag 31.12.2023 herangezogen. Zum 31.12.2023 wird von 70.097.600 erwachsenen Personen in Deutschland ausgegangen. Der Anteil beträgt 83,0 % [144(S.5)].

Schritt 3: Anteil GKV-Versicherter

Die Berechnung des Anteils der GKV-Patienten erfolgt basierend auf den Angaben, dass im Jahr 2023 74.306.553 Personen in einer gesetzlichen Krankenversicherung versichert waren. Dies ergibt, bezogen auf die Bevölkerung in Deutschland zum Stichtag 31.12.2023, einen Anteil von 88,0 % an GKV-Versicherten [145(S.1)]. Unter der Annahme, dass der Anteil der GKV-Versicherten unter 18 Jahren dem Anteil dieser Altersgruppe an der Gesamtpopulation entspricht, wurden den Berechnungen 61.659.428 gesetzlich versicherte Patienten (≥ 18 Jahre) zugrunde gelegt.

Schritt 4: (erwachsene) Patienten mit Migräne

Für die Prävalenz wurden in den zurückliegenden Nutzenbewertungen maßgeblich Kassendatenanalysen herangezogen [13, 133], die als Grundlage der Abschätzung der relevanten Zielpopulation in den vergangenen Nutzenbewertungen akzeptiert und als plausibel angesehen wurden. Die Größenordnung der (administrativen) Prävalenz wird auch durch neuere Kassendatenanalysen bestätigt [133-135]. Um die methodisch bedingten Unterschiede bei der Prävalenzermittlung zu berücksichtigen, wird angelehnt an zurückliegende Bewertungen, eine Spanne von 3,8-4,7 % angenommen und die bestehende Unsicherheit durch die Berechnung einer Ober- und Untergrenze adressiert. Dadurch ergibt sich eine Spanne von 2.343.058 (Untergrenze) bis 2.897.993 (Obergrenze) erwachsenen Patienten mit Migräne.

Schritt 5: Anteil an Patienten mit ≥ 4 Migränetage/Monat

Der Anteil an Patienten mit ≥ 4 Migränetagen an der Gesamtheit der prävalenten Migränepatienten lässt sich nicht anhand von Kassendaten ermitteln. Zur Herstellung von Konsistenz mit vorangegangenen Bewertungen werden die Angaben aus dem Galcanezumab-Dossier übernommen [130(S.43)], die auf Ergebnissen eines Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programme basieren. Diese Ergebnisse beruhen auf einer punktuellen kombinierten Befragung von Ärzten und Patienten mit der Diagnose Migräne. Basierend auf dieser Befragung ermittelte der Hersteller (Lilly Deutschland GmbH) folgende Anteilswerte:

- Bei Migräne-Patienten, die bisher noch keine medikamentöse Prophylaxe erhielten, hatten 56,9 % mindestens 4 Migränetage pro Monat.
- Bei Migräne-Patienten, die ein bis drei medikamentöse Prophylaxen (Wirkstoffklassen) erhielten, hatten 68,2 % mindestens 4 Migränetage pro Monat.

Die Angabe zur prozentualen Abschätzung des Anteils an Patienten mit ≥ 4 Migränetagen/Monat ist methodisch mit Unsicherheiten verbunden [146], wird jedoch als relevante Einschränkung der Zielpopulation angesehen [147]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Zielpopulation der Anteil an Patienten mit mindestens 4 Migränetagen basierend auf der folgenden angenommenen gewichteten Verteilung vorgenommen. Anhand von Verordnungsdaten wird deutlich, dass ein Großteil der Patienten mit Migräne in Deutschland aktuell nicht mit einer Migräne-Prophylaxe behandelt wird. Eine kürzlich veröffentlichte Beobachtungsstudie zeigt beispielsweise, dass 84,5 % der befragten Patienten mit Migräne noch keine Migräne-Prophylaktika erhalten haben [90(S.5)]. Diese Größenordnung stimmt auch mit den Ergebnissen der für das vorliegende Dossier erstellten Kassendatenanalyse überein. In dieser wurden ca. 84,0 % der identifizierten Migräne-Patienten nicht mit einem Prophylaktikum behandelt [135(S.8)]. Für die Gewichtung wird daher ein

Anteil von 84 % an Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe angenommen, von denen gemäß Adelphi-Befragung 56,9 % mindestens 4 Migränetage pro Monat haben. Anhand der eigens für das Dossier durchgeführten Kassendatenanalyse kann der Anteil der Patienten, die nicht mehr für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen (Population B) auf ca. 2 % quantifiziert werden. Für diese Population ist die Annahme gerechtfertigt, dass 100 % der Patienten 4 Migränetage pro Monat aufweisen (siehe unten). Für die restlichen Patienten (entsprechend 14 %) wird davon ausgegangen, dass sie mit einer oder mehreren Migräneprophylaktika behandelt wurden und der Anteil der Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monate wird basierend auf der Adelphi-Befragung auf 68,2 % geschätzt. Bei dieser Verteilung ergibt sich ein gewichtetes Mittel von 59,4 % [142(S.5)], das in der vorliegenden Nutzenbewertung angesetzt wird, um die Zielpopulation insgesamt auf die Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat einzugrenzen. Dadurch ergibt sich eine Spanne von 1.397.776 (Untergrenze) bis 1.721.408 (Obergrenze) erwachsenen Patienten mit Migräne und ≥ 4 Migränetagen/Monat.

Schritt 6: Quantifizierung der Patienten in Population B auf Basis einer neuen Kassendatenanalyse

Rationale der neuen Kassendatenanalyse

Die größte Unsicherheit bei der Quantifizierung der Zielpopulation liegt in der Unterscheidung zwischen Population A (geeignet für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe) und Population B (nicht geeignet für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe). Es wird angenommen, dass die bisherige Quantifizierung der Population B aufgrund der zugrunde liegenden Operationalisierung stark unterschätzt wurde [131]. Basierend auf Kassendatenanalysen (2012-2017) wurden solche Patienten der Population B zugeordnet, die ein fünftes Migräne-Prophylaktikum abbrachen oder ein sechstes erhielten (allerdings ohne Einschränkung auf die vom G-BA genannten Optionen). Das IQWiG hielt diese Operationalisierung mangels aktueller belastbarer Daten zwar für die plausibelste [148], wies jedoch darauf hin, dass dies zu einer Unterschätzung der Population B führen könnte, da auch Patienten zur Population B gehören sollten, die fälschlicherweise Population A zugeordnet werden [148].

Im klinischen Alltag ist es aufgrund von Kontraindikationen und erwarteter Nebenwirkungen (Tabelle 3-7, Tabelle 3-8 sowie Abschnitt 3.2.2) unwahrscheinlich, dass Migränepatienten alle zugelassenen Migräne-Prophylaktika verordnet bekommen. Beispielsweise sollten Patienten mit metabolischem Syndrom und Migräne zur Prophylaxe nicht mit Amitriptylin behandelt werden, da diese Substanzen zu einer erheblichen Gewichtszunahme führen können [1]. Diese Einschränkung wird auch vom IQWiG in der Bewertung von Erenumab bestätigt [148] und könnte zu einer Unterschätzung der festgelegten Population B in bisherigen Nutzenbewertungen führen [125, 126, 149, 150]. Der G-BA empfahl im Rahmen eines Beratungsgesprächs zur Operationalisierung dieser Population in klinischen Studien [138], Patienten in Population B aufzunehmen, die auf mindestens **zwei Therapien** nicht ansprechen, sie nicht vertragen oder ungeeignet sind [125, 149-151]. Klinische Experten halten dies für repräsentativ [152, 153]. Untersuchungen in Deutschland zeigen zudem, dass viele Patienten bereits nach zwei oder drei Behandlungen auf CGRP-mABs umsteigen [154].

Neueste Kassendatenanalysen nach Einführung der CGRP-mABs, die Patienten mit konventionellen Prophylaktika sowie CGRP-mAB-Behandlungen umfassen, eignen sich zur präziseren Quantifizierung der Population B, da diese Therapieoptionen aus ökonomischen Gründen erst nach Versagen der konventionellen Migräne-Prophylaktika empfohlen und verordnet werden [1, 155]. Aus diesen Gründen hält AbbVie eine Quantifizierung der Population B basierend auf aktuellen Daten für notwendig und hat eine entsprechende Kassendatenanalyse durchgeführt.

Methodik und Ergebnisse der Kassendatenanalyse

Die vollständige Methodik der Kassendatenanalyse ist in dem mitgelieferten Protokoll beschrieben [156]. Die Kassendatenanalyse wurde in Zusammenarbeit mit den Gesundheitsforen Leipzig basierend auf der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung durchgeführt. Die Datenbank beinhaltet Gesundheitsdaten von mehr als vier Millionen GKV-Versicherten ab dem Jahr 2013, die repräsentativ für die deutsche Bevölkerung sind. Eingeschlossen wurden bestätigte Migränepatienten, die im Zeitraum von 2017-2022 durchgängig versichert waren und im Jahr 2022 mindestens eine Verordnung für ein Migräne-Prophylaktikum hatten. In der Datenbank wurden gemäß der definierten Kriterien 87.418 erwachsene Patienten mit Migräne identifiziert, was alters- und geschlechtsadjustiert auf die gesamte GKV-Bevölkerung 2.749.680 Patienten und damit einer Prävalenz von 4,39 % entspricht [135(S.5)]. Da Kassendaten keine Informationen zur Eignung, dem Ansprechen oder der Verträglichkeit von Migräne-Prophylaktika enthalten, erfolgte die Quantifizierung der Population B ausschließlich auf Basis der identifizierten Verordnungen, die die eingeschlossenen Migränepatienten im Zeitraum von 2017-2022 erhielten. Zur Quantifizierung der Population B wurden folgende Patientengruppen basierend auf ihrer aktuellen Behandlung bzw. ihrer Vorbehandlung betrachtet:

- 1) Patienten mit mindestens einer Verschreibung von Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab in den Jahren 2017-2022.
- 2) Patienten mit mindestens einer Verschreibung von Erenumab im Zeitraum von 2017-Oktober 2022, aber keiner Verschreibung von Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab.
- 3) Patienten ohne CGRP-mAB-Verschreibung mit Verschreibungen für mindestens vier verschiedene konventionelle Migräne-Prophylaktika.
- 4) Patienten mit einer erstmaligen Erenumab-Verschreibung **ab** Oktober 2022, mit zusätzlichen Verschreibungen für mindestens drei konventionelle Migräne-Prophylaktika und keiner Verschreibung für Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab.

Ad 1) Patienten mit mindestens einer Verschreibung von Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab.

In Deutschland werden die CGRP-mABs Galcanezumab, Fremanezumab und Eptinezumab aufgrund wirtschaftlicher Gesichtspunkte bei Migränepatienten eingesetzt, bei denen

konventionelle Therapien versagten, die diese nicht vertragen oder für die sie nicht infrage kommen (z. B. wegen Kontraindikationen) [1, 155, 157, 158]. Für Fremanezumab und Galcanezumab besteht eine Praxisbesonderheit, die für Patienten der Population B eine budgetneutrale Verordnung ermöglicht, so dass davon auszugehen ist, dass diese Wirkstoffe in der klinischen Praxis Patienten der Population B verordnet werden. [159, 160]. Auch für das 2022 auf den Markt gekommene Eptinezumab – für das aufgrund des fehlenden Zusatznutzens keine Praxisbesonderheit ausgesprochen wurde – sind ebenso Vorgaben zur wirtschaftlichen Kostenerstattung bei der Verordnung zu beachten [1]. Daher ist es als Näherung sachgerecht, Migränepatienten, denen diese CGRP-mABs verschrieben wurden, der Population B zuzuordnen. Die Kassendatenanalyse identifizierte insgesamt 636 Patienten mit einer Verordnung für mindestens einen der genannten CGRP-mABs. Eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung auf die erwachsene deutsche GKV-Bevölkerung ergibt 19.323 Patienten, die im Erhebungszeitraum mit einem CGRP-mAB behandelt wurden.

Ad 2) Patienten mit mindestens einer Verschreibung von Erenumab im Zeitraum von 2017 bis Oktober 2022, aber keiner Verschreibung von Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab.

Für Erenumab ist eine differenzierte Betrachtung nach Verordnungsdatum notwendig. Basierend auf einer Neubewertung infolge neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde dem CGRP-mAB Erenumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber den bisher verfügbaren konventionellen Therapiemöglichkeiten in Population A bescheinigt [161]. Aus diesem Grund ist seit Oktober 2022 (Veröffentlichung der Praxisbesonderheit) davon auszugehen, dass Erenumab auch bereits nach dem Versagen lediglich **einer** konventionellen Migräne-Prophylaxe im Rahmen einer Praxisbesonderheit verordnet wird [155, 162].

Patienten, denen Erenumab vor Oktober 2022 verschrieben wurde, wurden ebenso wie die übrigen Patienten mit CGRP-mAB-Verordnungen (Gruppe 1) Population B zugeordnet, da bis zu diesem Zeitpunkt die Praxisbesonderheit lediglich Patienten der Population B umfasste [162]. In der Kassendatenanalyse wurden 474 Patienten identifiziert, die vor diesem Datum Erenumab erhielten und keine Verschreibung für andere CGRP-mABs (wie Galcanezumab, Fremanezumab oder Eptinezumab) hatten. Diese Migränepatienten sind der Population B zuzuordnen. Eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung auf die erwachsene deutsche GKV-Bevölkerung ergibt insgesamt 14.087 Patienten.

Ad 3) Patienten ohne CGRP-mAB-Verschreibung, die Verschreibungen für mindestens vier verschiedene konventionelle Migräne-Prophylaktika.

Im klinischen Alltag ist es aufgrund von Kontraindikationen und Nebenwirkungen unwahrscheinlich, dass Migränepatienten alle vom G-BA genannten konventionellen Migräne-Prophylaktika im Verlauf ihrer Erkrankung verordnet bekommen (siehe oben bzw. Ausführungen in Abschnitt 3.3.2). Zwar sollten bei der Migräne-Prophylaxe alle konventionellen Therapieoptionen erwogen werden, es kann jedoch – insbesondere aufgrund des Vorliegens umfangreicher Kontraindikationen – nicht vorausgesetzt werden, dass Patienten alle konventionellen Therapieoptionen verordnet werden, bevor eine Migräne-Prophylaxe mit CGRP-mABs in Betracht gezogen wird [84-86, 152, 153]. Untersuchungen in Deutschland

bestätigen, dass viele Patienten bereits nach zwei oder drei Vorbehandlungen auf einen CGRP-mABs wechseln [154]. Daher ist es sachgerecht zu folgern, dass Population B auch Patienten umfasst, die zum Zeitpunkt der Kassendatenerhebung noch keine Eskalation zu CGRP-mABs hatten, bei denen jedoch aufgrund der beobachteten Verschreibung verschiedener Migräne-Prophylaktika eine notwendigen Therapieeskalation auf CGRP-mABs (mittlerweile) wahrscheinlich ist.

In der Kassendatenanalyse wurden im Zeitraum von 2017-2022 insgesamt 902 Migränpatienten sowohl CGRP-mABs als auch zwei oder mehr konventionelle Migräne-Prophylaktika verschrieben, wobei Verschreibungen vor 2017 unberücksichtigt blieben. Von diesen Patienten erhielt ein Großteil vor der Therapie mit CGRP-mABs lediglich zwei (333 Patienten; 36,9 %) bzw. drei (302 Patienten; 33,5 %) verschiedene Migräne-Prophylaktika. Dies deutet darauf hin, dass Patienten in der Routineversorgung häufig schon nach drei, oft sogar nach zwei, konventionellen Migräne-Prophylaktika auf CGRP-mABs umgestellt werden. Daher ist es folgerichtig, Patienten mit Verschreibungen für vier oder fünf Migräne-Prophylaktika als potenzielle Patienten für CGRP-mABs zu betrachten und der Population B zuzuordnen. Diese Schlussfolgerung wird weiter durch die Beobachtung gestützt, dass 62,1 % bzw. 69,9 % aller Patienten mit Verschreibungen für vier bzw. fünf Migräne-Prophylaktika zusätzlich auch CGRP-mABs erhielten, verglichen mit 13,0 % bzw. 40,5 % der Patienten mit zwei oder drei Migräne-Prophylaktika.

Die Kassendatenanalyse identifizierte 132 Patienten ohne CGRP-mAB-Verschreibung, die vier verschiedene konventionelle Migräne-Prophylaktika erhielten, und 22 Patienten, die fünf erhielten. Eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung auf die erwachsene deutsche GKV-Bevölkerung ergibt für diese Gruppen 4.146 bzw. 678 Patienten. Um der Unsicherheit, die mit diesen Zahlen einhergeht, Rechnung zu tragen, wurden zur Bildung einer Untergrenze nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die fünf konventionelle Migräne-Prophylaktika erhielten und daher mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit der Population B zuzuordnen sind (678 Patienten). Zur Bildung einer Obergrenze wurden diejenigen berücksichtigt, die vier oder fünf konventionelle Migräne-Prophylaktika erhalten haben ($4.146 + 678 = 4.824$).

Ad 4) Patienten mit einer erstmaligen Erenumab-Verschreibung ab Oktober 2022, mit zusätzlichen Verschreibungen für mindestens drei konventionelle Migräne-Prophylaktika und keiner Verschreibung für Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab.

Patienten, die ihre erste Erenumab-Verschreibung ab Oktober 2022 erhielten, gehören nur zur Population B, wenn sie nicht mehr für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe geeignet sind. Analog zum Vorgehen bei ausschließlich mit konventionellen Migräne-Prophylaktika behandelten Patienten können diejenigen, die drei oder vier verschiedene konventionelle Migräne-Prophylaktika sowie Erenumab-Verschreibungen ab Oktober 2022 erhalten haben, der Population B zugeordnet werden.

In der Kassendatenanalyse wurden 26 Patienten mit einer ersten Erenumab-Verschreibung ab Oktober 2022 identifiziert, die zusätzlich drei verschiedene konventionelle Migräne-Prophylaktika erhielten, und 15 Patienten, die vier erhielten. Die alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung auf die erwachsene deutsche GKV-Bevölkerung ergibt für diese Gruppen 807 bzw. 477 Patienten. Analog zum Vorgehen bei Patienten mit Verschreibungen für

vier bzw. fünf medikamentöse Migräne-Prophylaktika (Ad 3) werden die Patienten, die vier (477) bzw. drei oder vier ($807 + 477 = 1284$) konventionelle Migräne-Prophylaktika erhielten, zur Bildung einer Unter- und Obergrenze herangezogen

Auf Basis der genannten Rationalen können folgende Patientengruppen Population B zugeordnet werden:

- Patienten mit mindestens einer Verschreibung von Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab in den Jahren 2017-2022.
- Patienten mit mindestens einer Verschreibung von Erenumab in den Jahren 2017-Oktober 2022, aber keiner Verschreibung von Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab.
- Patienten ohne CGRP-mAB-Verschreibung, die Verschreibungen für mindestens vier (Obergrenze) oder fünf (Untergrenze) verschiedene konventionelle Migräne-Prophylaktika.
- Patienten mit einer erstmaligen Erenumab-Verschreibung ab Oktober 2022, mit zusätzlichen Verschreibungen für mindestens drei (Obergrenze) oder vier (Untergrenze) konventionelle Migräne-Prophylaktika und keiner Verschreibung für Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab.

Die wesentlichen Ergebnisse der Kassendatenanalyse, die zur Quantifizierung der Population B herangezogen wurden, sind tabellarisch in Tabelle 3-11 dargestellt sowie dem mitgelieferten Excel-Sheet zu entnehmen [142].

Tabelle 3-11: Quantifizierung der Population B anhand neuer Kassendaten [142]

Patientengruppen gemäß Kassendatenanalyse	Untergrenze ^a	Obergrenze ^a
Patienten mit Fremanezumab/Galcanezumab/Eptinezumab	19.323	
Patienten mit Erenumab vor Okt. 2022 ^b	14.087	
Patienten mit ≥ 5 (Untergrenze) bzw. ≥ 4 (Obergrenze) konventionellen Migräne-Prophylaxe-Vortherapien ^b	678	4.824
Patienten mit Erenumab nach Okt. 2022 mit ≥ 4 (Untergrenze) bzw. ≥ 3 (Obergrenze) konventionellen Migräne-Prophylaxe-Vortherapien ^b	477	1.284
Population B (Summe der Patientengruppen)	34.565	39.518
a: alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung auf die GKV-Gesamtpopulation [156]		
b: ohne Doppelerfassung		

Diskussion und Limitationen der Ergebnisse der Kassendatenanalyse

Mit der Kassendatenanalyse stehen erstmals aktuelle Versorgungsdaten zum Einsatz von CGRP-mABs zur Verfügung, bei deren Verordnung mit hinreichender Sicherheit eine Zuordnung zu Population B abzuleiten ist (mit Ausnahme von Erenumab ab Oktober 2022, siehe oben). Zudem zeigt die Kassendatenanalyse, dass in Deutschland nahezu kein Patient

sechs konventionelle Therapien erhält (aus Datenschutzgründen nicht auswertbar, da zu wenige Patienten in der Analysepopulation sechs konventionelle Migräne-Prophylaktika erhielten [135]). Die bisher verwendete Operationalisierung, bei der Patienten in Population B die Therapie mit einem fünften Migräne-Prophylaktikum abgebrochen haben mussten oder ein sechstes erhielten, ist folglich nicht sachgerecht und eine Aktualisierung notwendig.

Im Zuge eines Beratungsgesprächs zur Planung einer klinischen Studie empfahl der G-BA, Patienten in Population B aufzunehmen, die entweder auf mindestens zwei Therapien nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder für die die Therapien ungeeignet sind. Dies wird von Klinikern auch in der Versorgungsrealität als repräsentativ für die Zielpopulation angesehen [152, 153]. Aktuelle Untersuchungen in Deutschland zeigen, dass viele Patienten bereits nach zwei oder drei Behandlungen auf CGRP-mABs umsteigen [154]. Die durchgeführte Kassendatenanalyse bestätigt dies. Zudem hatten über 60 % der Patienten in der Kassendatenanalyse mit vier verschiedenen konventionellen Therapien eine Verschreibung für CGRP-mABs. Bei fünf verschiedenen konventionellen Migräne-Prophylaxe-Vorbehandlungen hatten bereits knapp 70 % der Patienten eine CGRP-mAB-Verordnung. Aufgrund der begrenzten Auswertungszeit und der Unsicherheit, ob Patienten bereits vor 2017 eine andere Migräne-Prophylaxe erhielten, erscheint es angemessen, die Gruppe mit Verschreibungen für vier verschiedene konventionelle Prophylaktika als Obergrenze in der Population B zu berücksichtigen.

Die Kassendatenanalyse betrachtet den Zeitraum von 2017-2022. Diese zeitliche Begrenzung führt zu einer potenziellen Unterschätzung, da Verschreibungen für konventionelle Migräne-Prophylaktika, die vor 2017 verschrieben wurden, nicht berücksichtigt werden. Die erste Zulassung eines CGRP-mABs in Deutschland erfolgte 2018 für Erenumab. CGRP-mABs konnten folglich nicht vor dem Auswertungszeitraum verschrieben werden. Verwaltungsdaten für CGRP-mABs und konventionelle Migräne-Prophylaktika, die nach 2022 verschrieben wurden, stehen ebenfalls noch nicht zur Verfügung und führen damit insgesamt zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patienten in Population B.

Kassendaten enthalten keine Informationen zum Schweregrad der Erkrankung oder zur Anzahl der Migränetage pro Patient. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass in der Analyse auch Patienten mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat eingeschlossen werden. Allerdings sind alle CGRP-mABs ausschließlich für Patienten mit mindestens 4 Migränetagen zugelassen, sodass davon auszugehen ist, dass bei zulassungskonformem Einsatz alle Patienten mit CGRP-mABs mindestens 4 Migränetage/Monat aufweisen. Zudem werden für Population B nur Patienten ohne CGRP-mAB-Behandlung berücksichtigt, sofern sie mindestens vier verschiedene konventionelle Migräne-Prophylaktika verschrieben bekamen. Auch für diese Patienten ist davon auszugehen, dass es sich um schwerer betroffene Patienten handelt, die regelmäßig unter mindestens 4 Migränetagen pro Monat leiden [139].

Das beschriebene Vorgehen wird als beste Annäherung an die Anzahl der Patienten in der Population B angesehen. Da die Limitationen nicht quantifiziert werden können, werden die Zahlen ohne weitere Korrekturen für die weitere Berechnung verwendet.

Schritt 7

Die Bestimmung der Population A wurde basierend auf der neu ermittelten Quantifizierung der Population B durch Abzug der Patienten aus Population B von der in Schritt 5 ermittelten Anzahl der erwachsenen, GKV-versicherten Patienten mit mindestens 4 Migränetagen ermittelt. Dies führt zu einer Patientenzahl von 1.352.258-1.686.843 in Population A. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass die Migräne-Patienten mit ≥ 4 Migränetagen/Monat aus Schritt 6, die nicht eindeutig zur Population B gehören, noch für eine Behandlung mit konventionellen Migräne-Prophylaktika infrage kommen und damit Population A zuzuordnen sind.

Zusammenfassung und Diskussion

Die Herleitung der Zielpopulation von Atogepant basiert auf den in diesem Abschnitt beschriebenen Schritten und bezieht sich dabei sowohl auf Daten vorheriger Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet [125-127] als auch auf eine neu durchgeführte Kassendatenanalyse [135, 156]. Dadurch wird zum einen die Konsistenz zu vorherigen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet hergestellt und zum anderen gleichzeitig auch die aktuellen Entwicklungen der Versorgungsrealität berücksichtigt. Damit ergibt sich insgesamt eine Patientenzahl von 1.352.258-1.686.843 für die Population A und 34.565-39.518 für die Population B.

Durch die Übernahme wesentlicher Kennzahlen zur Berechnung der Zielpopulation ist die Größenordnung der gesamten Zielpopulation im Einklang mit vorherigen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet [125-127, 149, 150]. Die neu durchgeführte Kassendatenanalyse hat jedoch zu einer angepassten Verteilung der Zielpopulation auf die Populationen A und B geführt. Im Versorgungsalltag ist davon auszugehen, dass die Anzahl an Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen, erwartbar über der in vergangenen Nutzenbewertungen beschlossenen Patientenzahl liegt (zur Begründung siehe oben) [125-127, 149, 150]. Dies hat sich durch die Kassendatenanalyse bestätigt und ist im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Laut TK-Kopfschmerzreport nimmt die Migräneprävalenz über die Jahre nur leicht zu [13]. Aus den Angaben in diesem Report ergibt sich eine Zunahme um 2,3 % im Jahr 2017 und 1,7 % im Jahr 2018. Eine weitere Quelle zur Ermittlung der Entwicklung der Prävalenz stellen die online verfügbaren Daten des Barmer Instituts für Gesundheitssystemforschung dar [133, 163]. Hier lässt sich die Migräneprävalenz erwachsener Barmer-Versicherter über die Jahre 2018 (3,86 %) bis 2022 (4,25 %) ablesen. Basierend auf der Steigerungsrate von ca. 10 % über einen Zeitraum von 5 Jahren ergibt sich eine mittlere Zunahme der Prävalenz um ca. 2 %. Basierend auf diesen Angaben wird für die nächsten 5 Jahre von einer langsam ansteigenden Prävalenz mit jährlichen Wachstumsraten der Prävalenz von 2 % ausgegangen (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Erwartete Zunahme der Prävalenz der Migräne in den Jahren 2025-2029

Jahr	Jährlicher Wachstumsfaktor der Prävalenz	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
		Population A	Population B
		1.352.258-1.686.843	34.565-39.518
2025	2 %	1.379.304-1.720.580	35.256-40.308
2026	2 %	1.406.890-1.754.991	35.961-41.115
2027	2 %	1.435.027-1.790.091	36.681-41.937
2028	2 %	1.463.728-1.825.893	37.414-42.776
2029	2 %	1.493.003-1.862.411	38.163-43.631

Die Größe der zu erwartenden Zielpopulation wird jedoch auch maßgeblich vom Ausmaß des Bevölkerungszuwachses bestimmt. Demographische Entwicklungen allgemein sind derzeit schwer abzuschätzen – insbesondere aufgrund der schwankenden Nettozuwanderung. Je nach gewähltem Modell zeigt sich eine leichte Zunahme oder leichte Abnahme der Gesamtbevölkerungszahl [164].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Atogepant (Aquipta®)	<u>Population A:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.	Zusatznutzen nicht belegt	1.352.258-1.686.843
Atogepant (Aquipta®)	<u>Population B:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	34.565-39.518

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Atogepant wird für die Population B ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet. Die Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen entspricht der in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 abgeleiteten Anzahl der GKV-Patienten. Diese Angaben basieren auf den Nutzenbewertungsverfahren von Galcanezumab (D-445), Fremanezumab (D-460), Erenumab (D-669), und Eptinezumab (D-861) und auf der von AbbVie durchgeführten Kassendatenanalyse.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der

Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Publikationen in Form von Fachartikeln, Fachinformationen, Leitlinien etc. wurden herangezogen, um die Erkrankung und den therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung zu beschreiben. Insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (über PubMed; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) wurde für die gezielte Freitextsuche genutzt.

Die Definition und Charakterisierung der Zielpopulation erfolgte auf Basis der Angaben in der Fachinformation von Atogepant und gemäß der Aufteilung des Anwendungsgebiets durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Atogepant vom 17.04.2024.

Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

Die Berechnungen zur Zielpopulation wurden in Excel erstellt [142]. Angaben zur Prävalenz und zur Anzahl der Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monate wurden zurückliegenden Bewertungen übernommen [141, 146, 148, 165]. Für die neue Quantifizierung der Anzahl der Patienten in Population A und B wurde eine Kassendatenanalyse in Auftrag gegeben und ausgewertet [135, 142, 156].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Diener H.-C., Förderreuther S., Kropp P. (2022): Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/0_030057_LL_Migra%CC%88ne_2024_V6.3_1717579084651.pdf.
2. Parisi P, Belcastro V, Verrotti A, Striano P, Trenitè DK-N (2018): “Ictal epileptic headache” and the revised International Headache Classification (ICHD-3) published in Cephalalgia 2018, vol. 38 (1) 1–211: Not just a matter of definition! Epilepsy & Behavior; 87:243-5.
3. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB (2012): Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Current pain and headache reports; 16:86-92.
4. Rattanawong W, Rapoport A, Srikiatkachorn A (2022): Neurobiology of migraine progression. Neurobiology of Pain; 12:100094.
5. Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, Colombo B, Cortelli P, Frediani F, et al. (2019): Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. J Headache Pain; 20(1):92.
6. Lipton RB, Silberstein SD (2015): Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. Headache; 55 Suppl 2:103-22;.
7. Boinpally R, Shebley M, Trugman JM (2024): Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science. Clinical and Translational Science; 17(1):e13707.
8. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z (2018): Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? J Headache Pain; 19(1):17.
9. Gajria K, Lee LK, Flores NM, Aycardi E, Gandhi SK (2017): Humanistic and economic burden of nausea and vomiting among migraine sufferers. J Pain Res; 10:689-98.
10. Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ (2000): The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. Neurology; 55(5):624-9.
11. Buse D, Manack A, Serrano D, Reed M, Varon S, Turkel C, et al. (2012): Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. Headache; 52(1):3-17.
12. Moriarty M, Mallick-Searle T (2016): Diagnosis and treatment for chronic migraine. Nurse Pract; 41(6):18-32.
13. Techniker Krankenkasse (TK) (2020): Kopfschmerzreport 2020 – Prävalenz, Pillen und Perspektiven. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2088842/66767380cf7cce49b345b06baa704019/kopf%20schmerzreport-2020-data.pdf>.
14. Ziegeler C, Brauns G, Jürgens TP, May A (2019): Shortcomings and missed potentials in the management of migraine patients - experiences from a specialized tertiary care center. The Journal of Headache and Pain; 20(1):86.

15. Burstein R, Nosedá R, Borsook D (2015): Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*; 35(17):6619-29.
16. Hardtstock F, Katsarava Z, Wilke T, Kocaata Z, Kirchmann T, Maywald U, et al. (2021): Real-World Treatment and Associated Healthcare Resource Use Among Migraine Patients in Germany. *Annals Of Headache Medicine Journal*; (04.04)
17. Buse DC, Armand CE, Charleston IV L, Reed ML, Fanning KM, Adams AM, et al. (2021): Barriers to care in episodic and chronic migraine: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*; 61(4):628-41.
18. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, Rafique N, Latif R, Saif SA, et al. (2021): Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*; 139:111557.
19. Peters GL (2019): Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care*; 25(2 Suppl):S23-s34.
20. Puleda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ (2023): Migraine: from pathophysiology to treatment. *Journal of Neurology*; 270(7):3654-66.
21. Kelman L (2006): The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*; 26(2):214-20.
22. Bernstein C, Burstein R (2012): Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol*; 8(2):89-99.
23. Russo AF (2019): CGRP-based Migraine Therapeutics: How Might They Work, Why So Safe, and What Next? *ACS Pharmacol Transl Sci*; 2(1):2-8.
24. Ganser B, Leis S (2020): Ätiologie und Pathogenese der Migräne. *psychopraxis neuropraxis*; 23(2):76-81.
25. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN (2018): CGRP as the target of new migraine therapies—successful translation from bench to clinic. *Nature Reviews Neurology*; 14(6):338-50.
26. Ng-Mak DS, Fitzgerald KA, Norquist JM, Banderas BF, Nelsen LM, Evans CJ, et al. (2011): Key concepts of migraine postdrome: a qualitative study to develop a post-migraine questionnaire. *Headache*; 51(1):105-17.
27. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2013): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*; 33(9):629-808.
28. Migraine Buddy (Aptar Digital Health LLC) (2022): The Stages of a Migraine – Migraine Attack. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://migrainebuddy.com/the-stages-of-a-migraine-migraine-attack/>.
29. Dodick DW (2018): A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*; 58 Suppl 1:4-16.
30. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*; 38(1):1-211.
31. Bohm PE, Stancampiano FF, Rozen TD (2018): Migraine Headache: Updates and Future Developments. *Mayo Clin Proc*; 93(11):1648-53.
32. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, et al. (2013): Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*; 53(8):1278-99.

33. Silberstein SD (1995): Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache*; 35(7):387-96.
34. Peng KP, May A (2020): Redefining migraine phases - a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia*; 40(8):866-70.
35. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB (2008): Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*; 48(8):1157-68.
36. Martins IP, Westerfield M, Lopes M, Maruta C, Gil-da-Costa R (2020): Brain state monitoring for the future prediction of migraine attacks. *Cephalalgia*; 40(3):255-65.
37. Serrano D, Lipton RB, Scher AI, Reed ML, Stewart WBF, Adams AM, et al. (2017): Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain*; 18(1):101.
38. Buse DC, Fanning KM, Reed ML, Murray S, Dumas PK, Adams AM, et al. (2019): Life With Migraine: Effects on Relationships, Career, and Finances From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*; 59(8):1286-99.
39. Doane MJ, Gupta S, Fang J, Laflamme AK, Vo P (2020): The Humanistic and Economic Burden of Migraine in Europe: A Cross-Sectional Survey in Five Countries. *Neurol Ther*; 9(2):535-49.
40. Vo P, Paris N, Bilitou A, Valena T, Fang J, Naujoks C, et al. (2018): Burden of Migraine in Europe Using Self-Reported Digital Diary Data from the Migraine Buddy© Application. *Neurol Ther*; 7(2):321-32.
41. Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, Quintana R, Carboni V, Diener HC, et al. (2018): My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *J Headache Pain*; 19(1):115.
42. Buse DC, Scher AI, Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, Manack Adams A, et al. (2016): Impact of Migraine on the Family: Perspectives of People With Migraine and Their Spouse/Domestic Partner in the CaMEO Study. *Mayo Clin Proc*; 91(5):596-611.
43. Klan T, Diezemann-Prößdorf A, Guth A-L, Gaul C, Withhöft M (2023): Attackenangst bei Migräne: Diagnostik und Behandlung. *Der Schmerz*;
44. Gibbs SN, Shah S, Deshpande CG, Bensink ME, Broder MS, Dumas PK, et al. (2020): United States Patients' Perspective of Living With Migraine: Country-Specific Results From the Global "My Migraine Voice" Survey. *Headache*; 60(7):1351-64.
45. Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, Tassorelli C, Katsarava Z, Láinez JM, et al. (2016): Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *J Headache Pain*; 17:9.
46. Buse DC, Pozo-Rosich P, Dupont-Benjamin L, Balkaran BL, Lee L, Jauregui A, et al. (2023): Impact of headache frequency and preventive medication failure on quality of life, functioning, and costs among individuals with migraine across several European countries: need for effective preventive treatment. *The Journal of Headache and Pain*; 24(1):115.
47. International Headache Society (IHS) (2021): Die Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen, 3. Auflage – ICHD-3. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://ichd-3.org/de/>.
48. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, et al. (2015): The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*; 35(7):563-78.

49. Ford JH, Jackson J, Milligan G, Cotton S, Ahl J, Aurora SK (2017): A Real-World Analysis of Migraine: A Cross-Sectional Study of Disease Burden and Treatment Patterns. *Headache*; 57(10):1532-44.
50. Payne KA, Varon SF, Kawata AK, Yeomans K, Wilcox TK, Manack A, et al. (2011): The International Burden of Migraine Study (IBMS): study design, methodology, and baseline cohort characteristics. *Cephalalgia*; 31(10):1116-30.
51. Schwedt T, Lipton R, Alam A, Dodick D, Munjal S, Fanning K, et al. (2019): Impact of Migraine Headache Day Frequency on Associated Health: Results from the 2017 Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study (P3.10-001). *Neurology*; 92(15_supplement):P3.10-001.
52. Gawde P, Shah H, Patel H, Bharathi KS, Patel N, Sethi Y, et al. (2023): Revisiting Migraine: The Evolving Pathophysiology and the Expanding Management Armamentarium. *Cureus*; 15(2):e34553.
53. Vetvik KG, MacGregor EA (2017): Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet Neurology*; 16(1):76-87.
54. Bigal ME, Lipton RB (2006): Modifiable risk factors for migraine progression (or for chronic daily headaches)--clinical lessons. *Headache*; 46 Suppl 3:S144-6.
55. Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, et al. (2005): Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*; 25(7):519-22.
56. Xu J, Kong F, Buse DC (2020): Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia*; 40(5):503-16.
57. Lipton RB, Iyer R, Cohen J, Jackson J, Ramirez-Campos V, Cotton S, et al. (2019): Burden of comorbid depression and anxiety on migraine-specific health-related quality of life in adult migraine patients in the united states. *Value in Health*; 22:S756.
58. Shah N, Mutebi A, Pike J, Jackson J, Cotton S, Desai PR, et al. (2016): Characterizing Patient-Reported Health-Related Quality-Of-Life Measures Among Users And Non-Users Of Migraine Prophylaxis Treatment: An Analysis Of Clinical Practice Data From The United States, Germany, France, And Japan. *Value in Health*; 19(3):A68.
59. Ornello R, Andreou AP, De Matteis E, Jürgens TP, Minen MT, Sacco S (2024): Resistant and refractory migraine: clinical presentation, pathophysiology, and management. *eBioMedicine*; 99:104943.
60. Altamura C, Corbelli I, de Tommaso M, Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Di Renzo A, et al. (2021): Pathophysiological Bases of Comorbidity in Migraine. *Front Hum Neurosci*; 15:640574.
61. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. (2018): Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*; 17(11):954-76.
62. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. (2017): Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*; 390(10100):1211-59.
63. Allena M, Steiner TJ, Sances G, Carugno B, Balsamo F, Nappi G, et al. (2015): Impact of headache disorders in Italy and the public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project. *J Headache Pain*; 16:100.

64. Özdemir G, Aygül R, Demir R, Ozel L, Ertekin A, Ulvi H (2014): Migraine prevalence, disability, and sociodemographic properties in the eastern region of Turkey: a population-based door-to-door survey. *Turk J Med Sci*; 44(4):624-9.
65. Silva Junior AA, Bigal M, Vasconcelos LP, Rodrigues J, Gomez RS, Krymchantowski AV, et al. (2012): Prevalence and burden of headaches as assessed by the health family program. *Headache*; 52(3):483-90.
66. Porst M, Wengler A, Leddin J, Neuhauser H, Katsarava Z, von der Lippe E, et al. (2020): Migräne und Spannungskopfschmerz in Deutschland. Prävalenz und Erkrankungsschwere im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020. *Journal of Health Monitoring*; (S6):1-26.
67. Rossi MF, Tumminello A, Marconi M, Gualano MR, Santoro PE, Malorni W, et al. (2022): Sex and gender differences in migraines: a narrative review. *Neurol Sci*; 43(9):5729-34.
68. Verhagen IE, van der Arend BWH, van Casteren DS, le Cessie S, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM (2023): Sex differences in migraine attack characteristics: A longitudinal E-diary study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*; 63(3):333-41.
69. Chalmer MA, Kogelman LJA, Callesen I, Christensen CG, Techlo TR, Møller PL, et al. (2023): Sex differences in clinical characteristics of migraine and its burden: a population-based study. *Eur J Neurol*; 30(6):1774-84.
70. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF (2007): Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*; 68(5):343-9.
71. Migraine Research Foundation (2024): Raising money for migraine research. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://migraineresearchfoundation.org/about-migraine/migraine-facts/>.
72. Seddik AH, Branner JC, Ostwald DA, Schramm SH, Bierbaum M, Katsarava Z (2020): The socioeconomic burden of migraine: An evaluation of productivity losses due to migraine headaches based on a population study in Germany. *Cephalalgia*; 40(14):1551-60.
73. Pascual J, Núñez M, Panni T, Díaz-Cerezo S, Novick D, Ciudad A (2023): Burden and Unmet Needs in Migraine Patients: Results from the OVERCOME (Spain) Study. *Pain and Therapy*; 12(5):1209-20.
74. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, Spare NM, Martin VT, Treppendahl C, et al. (2021): Headache characteristics and burden from chronic migraine with medication overuse headache: Cross-sectional observations from the Medication Overuse Treatment Strategy trial. *Headache*; 61(2):351-62.
75. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Aquipta® 10 mg/60 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 11/2024 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
76. Goßrau G, Förderreuther S, Ruscheweyh R, Ruschil V, Sprenger T, Lewis D, et al. (2022): Konsensusstatement der Migräne- und Kopfschmerzgesellschaften (DMKG, ÖKSG & SKG) zur Therapiedauer der medikamentösen Migräneprophylaxe. *Der Schmerz*; 37(1):5-16.
77. Hexal AG (1983): MetoHEXAL®; Fachinformation. Stand: 04/2022 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
78. mibe GmbH Arzneimittel (1996): Dociton® 10/40/80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 08/2019 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

79. AbZ-Pharma GmbH (1995): Flunarizin-CT 5 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 06/2017 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
80. acis Arzneimittel GmbH (1995): Flunarizin acis®; Fachinformation. Stand: 08/2021 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
81. Janssen-Cilag GmbH (1998): Topamax® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2023 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
82. neuraxpharm (2003): Amitriptylinneuraxpharm® 10 mg / 25 mg / 50 mg; Fachinformation. Stand: 01/2022 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
83. neuraxpharm (2004): Amitriptylinneuraxpharm® 75 mg / 100 mg; Fachinformation. Stand: 01/2022 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
84. Novartis Europharm Limited (2018): Aimovig® 70 mg / – 140 mg Injektionslösung Fertigspritze und Fertigpen; Fachinformation. Stand: 06/2023 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
85. TEVA GmbH (2019): AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen; Fachinformation. Stand: 08/2024 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
86. Eli Lilly Nederland B.V. (2018): Emgality® 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 09/2023 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
87. H. Lundbeck A/S (2022): VYEPTI 100/300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 09/2024 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
88. AbbVie Limited (2009): BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 04/2024 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
89. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A (2024): Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache*; 64(4):333-41.
90. Buse DC, Sakai F, Matharu M, Reed ML, Fanning K, Dabruzzo B, et al. (2024): Characterizing gaps in the preventive pharmacologic treatment of migraine: Multi-country results from the CaMEO-I study. *Headache*; 64(5):469-81.
91. Bentivegna E, Galastri S, Onan D, Martelletti P (2024): Unmet Needs in the Acute Treatment of Migraine. *Advances in Therapy*; 41(1):1-13.
92. Lanteri-Minet M, Leroux E, Katsarava Z, Lipton RB, Sakai F, Matharu M, et al. (2024): Supplementary Material: Characterizing barriers to care in migraine: multicountry results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes - International (CaMEO-I) study. *J Headache Pain*; 25(1):134.
93. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. (2017): Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*; 37(5):470-85.
94. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglante GA, et al. (2013): Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*; 53(4):644-55.
95. Ford JH, Schroeder K, Nyhuis AW, Foster SA, Aurora SK (2019): Cycling Through Migraine Preventive Treatments: Implications for All-Cause Total Direct Costs and Disease-Specific Costs. *J Manag Care Spec Pharm*; 25(1):46-55.

96. Kawata AK, Shah N, Poon JL, Shaffer S, Sapra S, Wilcox TK, et al. (2021): Understanding the migraine treatment landscape prior to the introduction of calcitonin gene-related peptide inhibitors: Results from the Assessment of Tolerability and Effectiveness in Migraine Patients using Preventive Treatment (ATTAIN) study. *Headache*; 61(3):438-54.
97. Scheffler A, Wenzel P, Bendig M, Gendolla A, Basten J, Kleinschnitz C, et al. (2024): Effectiveness and tolerability of eptinezumab in treating patients with migraine resistant to conventional preventive medications and CGRP (receptor) antibodies: a multicentre retrospective real-world analysis from Germany. *The Journal of Headache and Pain*; 25(1):79.
98. Waliszewska-Prosól M, Vuralli D, Martelletti P (2023): What to do with non-responders to CGRP(r) monoclonal antibodies: switch to another or move to gepants? *The Journal of Headache and Pain*; 24(1):163.
99. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Torelli P, Proietti S, Cevoli S, et al. (2023): Late Response to Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: A Multicenter Prospective Observational Study. *Neurology*; 101(11):482-8.
100. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamm K, Ruscheweyh R, Gendolla A, et al. (2022): Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia*; 42(4-5):291-301.
101. Robblee J, Devick KL, Mendez N, Potter J, Slonaker J, Starling AJ (2020): Real-World Patient Experience With Erenumab for the Preventive Treatment of Migraine. *Headache*; 60(9):2014-25.
102. Restrepo S. (2020): Wearing off in CGRP Fremanezumab-VFRM and Galcanezumab-GNLM. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*; 60(S1):1-156.
103. Schwedt TJ, Lee J, Knievel K, McVige J, Wang W, Wu Z, et al. (2023): Real-world persistence and costs among patients with chronic migraine treated with onabotulinumtoxinA or calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies. *J Manag Care Spec Pharm*; 29(10):1119-28.
104. De Matteis E, Affaitati G, Frattale I, Caponnetto V, Pistoia F, Giamberardino MA, et al. (2021): Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. *Neurol Sci*; 42(8):3297-303.
105. Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. (2001): Beloc-Zok®; Fachinformation. Stand: 10/2020 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
106. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM (2015): Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor. *Br J Clin Pharmacol*; 79(6):886-95.
107. Wang Q, Liu J, Sun H, Dong Y, Tan W, Tang Z, et al. (2024): Adverse event profile of CGRP monoclonal antibodies: findings from the FDA adverse event reporting database. *Expert Opin Drug Saf*; 23(1):107-17.
108. Silberstein S, Lenz R, Xu C (2015): Therapeutic Monoclonal Antibodies: What Headache Specialists Need to Know. *Headache*; 55(8):1171-82.
109. Ford J, Nichols RM, Ye W, Tockhorn-Heidenreich A, Cotton S, Jackson J (2021): Patient-Reported Outcomes for Migraine in the US and Europe: Burden Associated with Multiple Preventive Treatment Failures. *Clinicoecon Outcomes Res*; 13:647-60.
110. Mitsikostas DD, Belesioti I, Arvaniti C, Mitropoulou E, Deligianni C, Kasioti E, et al. (2017): Patients' preferences for headache acute and preventive treatment. *J Headache Pain*; 18(1):102.

111. Takeshima T, Yuasa A, Lloyd YM, Watanabe LP, Kamei K, Terasawa A, et al. (2024): A Discrete-Choice Experiment Assessing the Patient Preferences and Real-World Experiences of Patients with Migraine in Japan. *Neurology and Therapy*; 13(6):1661-83.
112. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2020): Galcanezumab for preventing migraine. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta659/resources/galcanezumab-for-preventing-migraine-pdf-82609207053253>.
113. Seo J, Smith CA, Thomas C, Tervonen T, Hareendran A, Ford JH, et al. (2022): Patient Perspectives and Experiences of Preventive Treatments and Self-Injectable Devices for Migraine: A Focus Group Study. *Patient*; 15(1):93-108.
114. McLenon J, Rogers MAM (2019): The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*; 75(1):30-42.
115. Raffaelli B, Reuter U (2018): The Biology of Monoclonal Antibodies: Focus on Calcitonin Gene-Related Peptide for Prophylactic Migraine Therapy. *Neurotherapeutics*; 15(2):324-35.
116. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, et al. (2020): Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*; 19(9):727-37.
117. Altamura C, Brunelli N, Marcosano M, Fofi L, Vernieri F (2022): Gepants—a long way to cure: a narrative review. *Neurological Sciences*; 43(9):5697-708.
118. European Medicines Agency (EMA) (2023): Assessment report - Aquipta. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aquipta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
119. Goadsby PJ, Friedman DI, Holle-Lee D, Demarquay G, Ashina S, Sakai F, et al. (2024): Efficacy of Atogepant in Chronic Migraine With and Without Acute Medication Overuse in the Randomized, Double-Blind, Phase 3 PROGRESS Trial. *Neurology*; 103(2):e209584.
120. Schwedt TJ, Lipton RB, Ailani J, Silberstein SD, Tassorelli C, Guo H, et al. (2022): Time course of efficacy of atogepant for the preventive treatment of migraine: Results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. *Cephalalgia*; 42(1):3-11.
121. Lipton RB, Halker Singh RB, Mechtler L, McVige J, Ma J, Yu SY, et al. (2023): Patient-reported migraine-specific quality of life, activity impairment and headache impact with once-daily atogepant for preventive treatment of migraine in a randomized, 52-week trial. *Cephalalgia*; 43(9):1-10.
122. Ashina M, Tepper SJ, Reuter U, Blumenfeld AM, Hutchinson S, Xia J, et al. (2023): Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Headache*; 63(1):79-88.
123. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A (2016): Recent advances in migraine therapy. *Springerplus*; 5:637.
124. Ha H, Gonzalez A (2019): Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*; 99(1):17-24.
125. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Galcanzumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanzumab_D-445_BAnz.pdf.
126. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe). [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5877/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_BAnz.pdf.
127. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Migräne-Prophylaxe)). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5066/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_BAnz.pdf.
128. Lundbeck GmbH (2022): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Eptinezumab (VYEPTI®) Modul 3A. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6030/2022_08_24_Modul3A_Eptinezumab.pdf.
129. TEVA GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Fremanezumab (AJOVY®) Modul 3A. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3084/2019-05-15_Modul3_Fremanezumab.pdf.
130. Lilly Deutschland GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Galcanzumab (Emgality) Modul 3A. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3015/2019-04-01_Modul3A_Galcanzumab.pdf.
131. Novartis Pharma GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Erenumab (Aimovig), Modul 3A. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2732/2018-10-22_Modul3A_Erenumab.pdf.
132. BARMER (2017): Arztreport 2017, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 1. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.bifg.de/media/dl/Reporte/Arztreporte/2017/barmer-arztreport-2017.pdf>.
133. BARMER Institut für Gesundheitssystemforschung (2022): Migraene-Kopfschmerz in Deutschland (≥ 18 Jahre). [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://www.bifg.de/atlas/migraene-kopfschmerz>.
134. Gaul C, Seidel K, Heuck A, Silaidos C, Mrosowsky T, Eberhardt A, et al. (2023): Real-world treatment patterns and healthcare resource utilization among migraine patients: a German claims database analysis. *J Med Econ*; 26(1):667-78.
135. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Migraine prophylaxis - claims data analysis to quantify the patient population for lastline therapy in Germany.
136. Radtke A, Neuhauser H (2012): Low rate of self-awareness and medical recognition of migraine in Germany. *Cephalalgia*; 32(14):1023-30.
137. Vo P, Fang J, Bilitou A, Laflamme AK, Gupta S (2018): Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain*; 19(1):82.
138. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-024 Atogepant zur Migräneprophylaxe.
139. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf.
140. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe). [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9273/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_TrG.pdf.
141. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Fremanezumab (Migräne) – Addendum zum Auftrag A19-44. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3191/2019-11-07_Addendum-IQWiG_Fremanezumab_D-460.pdf.
142. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Herleitung der Zielpopulation - Epidemiologische Berechnungen.
143. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/ffe0c3b9>.
144. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre - Erwachsene. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/ffe0c3b9>.
145. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2024): Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.
146. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3017/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Galcanezumab_D-445.pdf.
147. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Galcanezumab (Migräne) – Addendum zum Auftrag A19-28. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3120/2019-09-19_Addendum-IQWiG_Galcanezumab-D-445.pdf.
148. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2734/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab-D-407.pdf.
149. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf.
150. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf).
151. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-043: Atogepant zur Migräneprophylaxe.
 152. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Galcanezumab.
 153. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel §19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Erenumab. [Zugriff: 02.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-411/2019-03-11_Wortprotokoll_Erenumab_D-407.pdf.
 154. Hong JB, Israel-Willner H, Peikert A, Schanbacher P, Tozzi V, Köchling M, et al. (2024): Therapeutic patterns and migraine disease burden in switchers of CGRP-targeted monoclonal antibodies - insights from the German NeuroTransData registry. *J Headache Pain*; 25(1):90.
 155. Heinze A, Heinze-Kuhn K, Göbel C, Göbel H (2024): Algorithmus zur medikamentösen Migräneprophylaxe - Pragmatische operationale Kriterien für eine effektive Therapiewahl. *Schmerzmedizin*; 40(3):32-7.
 156. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Migraine prophylaxis - claims data analysis to quantify the patient population for last-line therapy in Germany [Protokoll].
 157. Göbel C, Schwarz S, Heinze A, Göbel H (2022): Neuer Selektivvertrag soll zeitgemäße Therapie der Migräne erleichtern - Schmerzlinik Kiel und TK schließen Spezialversorgungs-Vertrag. *Schmerzmedizin*; 38(6):72-5.
 158. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) – Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter. [Zugriff: 06.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8751/2022-08-18_AM-RL-VI_Valproinsaeure-Migraeneprophylaxe_TrG.pdf.
 159. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2019): Anlage zur Vereinbarung nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und der TEVA GmbH zum Arzneimittel Ajovy® (Wirkstoff: Fremanezumab). [Zugriff: 06.12.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/19038pb20190515.pdf.
 160. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2019): Anlage zur Vereinbarung nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und der Lilly Deutschland GmbH zum Arzneimittel Emgality® (Wirkstoff: Galcanezumab). [Zugriff: 06.12.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/19025pb20200401.pdf.
 161. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4669/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab_D-669.pdf.

162. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2022): Anlage 1 zur Vereinbarung nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und Novartis Pharma GmbH zum Arzneimittel Aimovig (Wirkstoff: Erenumab) bezüglich der Anerkennung einer Praxisbesonderheit (In Kraft getreten April 2022). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/anzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/18083pb20181101.pdf.
163. BARMER Institut für Gesundheitssystemforschung (2024): Dokumentation zum Morbiditäts- und Sozialatlas. [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://www.bifg.de/media/dl/Morbi-Atlas/dokumentation-zum-morbiditaets-und-sozialatlas.pdf>.
164. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2022): Daten des Gesundheitswesens. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/230223_BMG_DdGW_2022.pdf.
165. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Eptinezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 05.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6037/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Eptinezumab_D-861.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atogepant	Population A/B	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x täglich (60 mg/Tag p.o.)	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Population A					
Metoprolol	Population A	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x täglich (100-200 mg/Tag p.o.)	365	1	365
Propranolol	Population A	<u>Kontinuierlich:</u> 2-3 x täglich (80-120 mg/Tag p.o.)	365	1	365
Flunarizin	Population A	<u>Begrenzte Therapie auf 6 Monate:</u> <i>Anfangsdosis bis zu 2 Monate:</i> 1 x täglich (5 mg (über 65 Jahre)-10 mg (unter 65 Jahre)/Tag p.o.) <i>Erhaltungsdosis:</i> 1 x jeden 2. Tag oder an 5 aufeinander folgenden Tagen gefolgt von 2 behandlungsfreien Tagen (5 mg oder 10 mg/Tag p.o.)	121-146	1	121-146
Amitriptylin	Population A	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x täglich (25-75 mg/Tag p.o.)	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Clostridium botulinum Toxin Typ A	Population A	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 12 Wochen (155-195 Einheiten i.m.)	4,3	1	4,3
Erenumab	Population A	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 4 Wochen (70-140 mg s.c.)	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Population B					
Erenumab	Population B	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x alle 4 Wochen (70-140 mg s.c.)	13	1	13
Fremanezumab	Population B	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x monatlich oder 1 x alle 3 Monate (225 mg oder 675 mg s.c.)	4-12	1	4-12
Galcanezumab	Population B	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x monatlich (120 mg s.c.)	12	1	12
i.m.: intramuskulär; mg: Milligramm; p.o.: peroral; s.c.: subkutan					
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-14 ist der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sowie die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt. Bei allen Therapien handelt es sich um kontinuierliche Therapien ohne zeitliche Einschränkungen. Eine Ausnahme bildet hierbei einzig Flunarizin mit einer begrenzten Therapiedauer. Pro Behandlung wird eine Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt. Im Folgenden werden die Angaben näher erläutert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Atogepant

Atogepant wird angewendet zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg Atogepant einmal täglich, daher ergeben sich 365 Behandlungstage im Jahr [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Population A

Metoprolol

Gemäß der Fachinformation ist Metoprolol zugelassen zur Migräne-Prophylaxe. Die empfohlene Dosis von Metoprololtartrat beträgt einmal 100 mg bis einmal 200 mg täglich (entsprechend einer halben Retardtablette à 200 mg bzw. einer Retardtablette à 200 mg). Daher ergeben sich 365 Behandlungstage im Jahr [2].

Propranolol

Gemäß der Fachinformation ist Propranolol zugelassen zur Migräne-Prophylaxe. Die übliche Anfangsdosis beträgt zwei- bis dreimal 40 mg Propranololhydrochlorid täglich. Die nachfolgende Dosierung und das Intervall müssen jeweils individuell ermittelt werden. Zur näherungsweisen Abschätzung wird auch für die Erhaltungstherapie die Dosierung von zwei- bis dreimal 40 mg täglich angesetzt. Es ergeben sich 80-120 mg pro Tag für 365 Behandlungstage im Jahr [3].

Flunarizin

Für Flunarizin werden die Kosten für sechs Monate abgebildet, da die Fachinformation die Einnahme von Flunarizin unabhängig vom Ansprechen auf maximal sechs Monate begrenzt. Dies steht einer Wiederaufnahme einer Flunarizin-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt nicht entgegen. Für die Berechnung werden nachfolgend nur sechs Monate Therapiedauer herangezogen. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

Die Anfangsdosis Flunarizin beträgt laut Fachinformation für Patienten über 65 Jahren 5 mg einmal täglich und für Patienten unter 65 Jahren 10 mg einmal täglich. Die Anfangsdosis sollte nicht länger als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als zwei Monate) gegeben werden. Für die Erhaltungsdosis sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem Flunarizin entweder nur jeden zweiten Tag oder an fünf aufeinander folgenden Tagen gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen eingenommen wird. Für die Therapiekosten von Flunarizin wird unter Berücksichtigung der Angaben eine Spanne abgebildet; die Untergrenze der Spanne ergibt sich aus der Initialdosis 5 mg einmal täglich, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeden zweiten Tag, während sich die Obergrenze der Spanne aus 10 mg täglich unter Berücksichtigung einer Erhaltungsdosis fünf Tage Flunarizin gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen berechnet. Für die Berechnung werden nur sechs Monate Therapiedauer herangezogen. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird. Es ergeben sich 121-146 Behandlungstage pro Jahr [4, 5].

Amitriptylin

Gemäß der Fachinformation ist Amitriptylin zugelassen zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal 10 mg bis einmal 25 mg täglich, jeweils eingenommen am Abend. Abhängig von der Verträglichkeit kann diese Dosis alle drei bis sieben Tage um 10 mg bis 25 mg täglich gesteigert werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis von Amitriptylin beträgt einmal 25 mg bis einmal 75 mg täglich am Abend.

Die tägliche Dosis kann alternativ in zwei einzelnen Dosen eingenommen werden. Einzeldosen von über 75 mg Amitriptylin, sowie Gesamtdosen von über 100 mg, sollten nur mit Vorsicht eingenommen werden. Amitriptylin wird an 365 Behandlungstagen im Jahr eingenommen [6, 7].

Clostridium botulinum Toxin Typ A

Gemäß der Fachinformation ist Clostridium botulinum Toxin Typ A zugelassen zur Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen und die auf prophylaktische Migräne-Medikationen nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt einmal 155 Einheiten bis einmal 195 Einheiten alle zwölf Wochen, verabreicht als intramuskuläre Injektion. Für die intramuskuläre Injektion wird eine Durchstechflasche mit 200 Einheiten benötigt. Die Verabreichung von Clostridium botulinum Toxin Typ A sollte ausschließlich unter Aufsicht von bzw. durch Neurologen erfolgen, welche auf die Behandlung von chronischer Migräne spezialisiert sind. Es ergeben sich 4,3 Behandlungstage im Jahr [8].

Erenumab

Erenumab ist indiziert zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Dosis beträgt gemäß Fachinformation einmal 70 mg alle 4 Wochen, verabreicht als subkutane Injektion. Weiterhin ist der Einsatz von 140 mg Erenumab von der Zulassung umfasst, ebenfalls als subkutane Injektion. Es ergeben sich 13 Behandlungstage im Jahr [9].

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Population B***Fremanezumab***

Fremanezumab ist indiziert zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Dosis beträgt gemäß Fachinformation einmal 225 mg monatlich oder einmal 675 mg alle drei Monate, jeweils verabreicht als subkutane Injektion. Es ergeben sich vier bis zwölf Behandlungstage im Jahr [10].

Galcanezumab

Galcanezumab ist indiziert zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt gemäß Fachinformation einmal 120 mg monatlich, verabreicht als subkutane Injektion, wobei die Behandlung mit einer Anfangsdosis von 240 mg (2 Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet wird. Es ergeben sich zwölf Behandlungstage im Jahr [11].

Erenumab

Erenumab ist indiziert zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetag pro Monat. Die empfohlene Dosis beträgt gemäß Fachinformation einmal 70 mg alle vier Wochen, verabreicht als subkutane Injektion. Weiterhin ist der Einsatz von 140 mg Erenumab von der Zulassung umfasst, ebenfalls als subkutane Injektion. Es ergeben sich 13 Behandlungstage im Jahr [9].

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atogepant	Population A/B	365	60 mg	21.900 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Population A				
Metoprolol	Population A	365	100-200 mg	36.500-73.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Population A				
Propranolol	Population A	365	80-120 mg	29.200-43.800 mg
Flunarizin	Population A	121-146	5 mg oder 10 mg	605-1.460 mg
Amitriptylin	Population A	365	25-75 mg	9.125 mg-27.375 mg
Clostridium botulinum Toxin Typ A	Population A	4,3	155- 195 Einheiten bzw. 1 Durchstechflasche mit 200 Einheiten	666,5-838,5 bzw. 860 Einheiten
Erenumab	Population A	13	70-140 mg	910-1.820 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Population B				
Erenumab	Population B	13	70-140 mg	910-1.820 mg
Fremanezumab	Population B	4-12	225 mg einmal im Monat oder 675 mg alle drei Monate	2.700 mg
Galcanezumab	Population B	12	120 mg	1.440 mg
i.m.: intramuskulär; mg: Milligramm; p.o.: peroral; s.c.: subkutan				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die in Tabelle 3-15 angegebenen Dosierungen beziehen sich auf die regelhaft empfohlenen Dosierungen und Dosisspannen. Höhere oder niedrigere Dosierungen, die nicht der Standarddosierung entsprechen, sind nicht dargestellt. Dies entspricht einem gängigen Vorgehen des G-BA, und zwar sowohl in Bezug auf bewertete Arzneimittel als auch in Bezug auf Arzneimittel, die als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurden.

Die Berechnung des Jahresverbrauchs aller in Tabelle 3-15 aufgeführten Arzneimittel erfolgte unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformation. Für den Jahresverbrauch pro Patient

wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert. Da der Verbrauch bei manchen Arzneimitteln mit einer Spanne angegeben ist, ergibt sich somit auch in manchen Fällen eine Spanne für den Jahresdurchschnittsverbrauch.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Atogepant	AVP: 288,79 € (60 mg, 28 Tabletten, PZN 19440753)	271,66 € [1,77 € ^a , 15,36 € ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Population A		
Metoprolol	Festbetrag (AVP): 14,10 € (100 mg, 100 Tabletten., N3, PZN 03852991)	12,10 € [2,00 € ^b]
	Festbetrag (AVP): 19,50 € (200 mg, 100 Retardtabletten., N3, PZN 03913089)	17,50 € [2,00 € ^b]
Propranolol	Festbetrag (AVP): 19,49 € (40 mg, 100 Filmtabletten, N3, PZN 01801498)	17,49 € [2,00 € ^b]
Flunarizin	Festbetrag (AVP): 32,82 € (5 mg, 100 Hartkapseln, N3, PZN 07320570)	30,82 € [2,00 € ^b]
	Festbetrag (AVP): 22,69 € (5 mg, 50 Hartkapseln, PZN 07320564)	20,69 € [2,00 € ^b]
	Festbetrag (AVP): 52,66 € (10 mg, 100 Hartkapseln, N3, PZN 08535858)	50,66 € [2,00 € ^b]
	Festbetrag (AVP): 33,40 € (10 mg, 50 Hartkapseln, N2, PZN 08535841)	31,40 € [2,00 € ^b]
Amitriptylin	Festbetrag (AVP): 18,60 € (25 mg, 100 Filmtabletten, N3, PZN 03634372)	16,02 € [2,00 € ^b , 0,58 € ^c]
	Festbetrag (AVP): 31,95 € (75 mg, 100 Tabletten, N3, PZN 04355697)	29,95 € [2,00 € ^b]
Clostridium botulinum Toxin Typ A	AVP: 1.470,99 € (3 x 100 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PZN 03136734)	1.388,17 € [2,00 € ^b , 80,82 € ^c]
Erenumab	AVP: 796,94 € (70 mg, 3 Fertigpen, PZN 14292176)	794,94 € [2,00 € ^b]
	AVP: 796,94 € (140 mg, 3 Fertigpen PZN 14441794)	794,94 € [2,00 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Population B		
Erenumab	AVP: 796,94 € (70 mg, 3 Fertipgen, PZN 14292176)	794,94 € [2,00 € ^b]
	AVP: 796,94 € (140 mg, 3 Fertipgen PZN 14441794)	794,94 € [2,00 € ^b]
Fremanezumab	AVP: 1.312,28 € (225 mg, 3 Fertipgen, N3, PZN 16061452)	1.310,28 € [2,00 € ^b]
Galcanezumab	AVP: 1.465,38 € (120 mg, 3 Fertipgen, N3, PZN 14445728)	1.382,87 € [2,00 € ^b , 80,51 € ^c]
<p>^a Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V wurde gemäß § 130 Abs. 1a SGB V zum 01.02.2025 auf 1,77 € abgesenkt. Die Jahrestherapiekosten von Atogepant werden aufgrund des späteren Meldedatums (01.03.2025) mit 1,77 € kalkuliert.</p> <p>^b Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Stand: 15.01.2025)</p> <p>^c Herstellerrabatt nach § 130a SGB V</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; PZN: Pharmazentralnummer</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-16 wird jeweils nur das vorab bestimmte wirtschaftlichste Produkt und die zutreffende Packungsgröße dargestellt. Die Auswahl erfolgte basierend auf den wirtschaftlichsten GKV-Kosten je Einheit und kann dem von AbbVie erstellten Dokument zur Herleitung der Kosten entnommen werden [12].

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe online (Stand 15.01.2025) entnommen. Die Angaben für Atogepant basieren auf firmeninternen Angaben von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG und werden zum 01. März 2025 in der Lauer-Taxe veröffentlicht.

Die angegebenen Kosten wurden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € [befristet bis Januar 2025], Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V für patentgeschützte Arzneimittel bzw. 6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche, nicht festbetragsregelte Arzneimittel [ggf. in

Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel], sowie Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V) berechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nicht zutreffend.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen entspricht ebenso dem Vorgehen des G-BA in seinen

Beschlüssen zur Frühen Nutzenbewertung in der Migräne-Prophylaxe (Eptinezumab [13], Erenumab [14], Fremanezumab [15], Galcanezumab [16]).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nicht zutreffend.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atogepant	Population A/B	3.541,28 €	–	–	3.541,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Population A					
Metoprolol	Population A	44,17-63,88 €	–	–	44,17-63,88 €
Propranolol	Population A	127,68-191,52 €	–	–	127,68-191,52 €
Flunarizin	Population A	51,5-82,06 €	–	–	51,51-82,06 €
Amitriptylin	Population A	58,47-109,32 €	–	–	58,47-109,32 €
Clostridium botulinum Toxin Typ A	Population A	3.979,42 €	–	–	3.979,42 €
Erenumab	Population A	3.444,74 €	–	–	3.444,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Population B					
Erenumab	Population B	3.444,74 €	–	–	3.444,74 €
Fremanezumab	Population B	5.241,12 €	–	–	5.241,12 €
Galcanezumab	Population B	5.531,48 €	–	–	5.531,48 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Atogepant ist gemäß der Fachinformation kontraindiziert bei Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels aufweisen. Es können zu diesem Zeitpunkt keine Annahmen darüber getroffen werden, wie viele Patienten von einer entsprechenden Überempfindlichkeit betroffen sein könnten. Außerdem wird eine Anwendung bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz nicht empfohlen.

In den Zulassungsstudien wird deutlich, dass Atogepant allgemein gut verträglich ist und ein gutes Nebenwirkungsprofil aufweist. In den Zulassungsstudien haben lediglich 3,9 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen [17]. Zu den häufigsten Ursachen für einen Behandlungsabbruch gehörten dabei Übelkeit, Verstopfung, Fatigue und Schwindel.

Der Bedarf an wirksamen Therapieoptionen ist sehr hoch. 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. Die einfache orale Darreichungsform ist zusammen mit der langanhaltenden Wirksamkeit, guten Persistenz, der geringen Halbwertszeit und dem günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für die Patienten ein großer Vorteil.

Die Versorgung von Patienten mit Atogepant in der Migräne-Prophylaxe wird hauptsächlich im ambulanten Kontext stattfinden.

Aufgrund des dynamischen Marktumfeldes und der Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der bisherigen und neuen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Atogepant derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Atogepant in der Migräne-Prophylaxe wird sich auf Basis von Verordnungsdaten beschreiben lassen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den oben genannten Gründen ist es nicht möglich, den Versorgungsanteil von Atogepant abzuschätzen, so dass sich keine Änderung der geschätzten Größe der Zielpopulation gemäß Abschnitt 3.2.4 und der beschriebenen Jahrestherapiekosten gemäß Abschnitt 3.3.5 ergibt. Daher ist es auch nicht möglich, die Veränderung der Jahrestherapiekosten abzuschätzen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien

geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zum Behandlungsmodus und Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf dem Herstellerabgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und den Rabatten nach § 130a SGB V. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf den Angaben der Lauer Taxe (Stand 15.01.2025) zu Preisen, Rabatten, verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen. Zusätzlich wurden Informationen aus bestehenden Beschlüssen des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung in der Indikation Migräne-Prophylaxe herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Aquipta® 10 mg/60 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 11/2024 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Hexal AG (1983): MetoHEXAL®; Fachinformation. Stand: 04/2022 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. mibe GmbH Arzneimittel (1996): Dociton® 10/40/80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 08/2019 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. AbZ-Pharma GmbH (1995): Flunarizin-CT 5 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 06/2017 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. acis Arzneimittel GmbH (1995): Flunarizin acis®; Fachinformation. Stand: 08/2021 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. neuraxpharm (2003): Amitriptylinneuraxpharm® 10 mg / 25 mg / 50 mg; Fachinformation. Stand: 01/2022 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

7. neuraxpharm (2004): Amitriptylinneuraxpharm® 75 mg / 100 mg; Fachinformation. Stand: 01/2022 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. AbbVie Limited (2009): BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 04/2024 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Novartis Europharm Limited (2018): Aimovig® 70 mg / – 140 mg Injektionslösung Fertigspritze und Fertigpen; Fachinformation. Stand: 06/2023 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. TEVA GmbH (2019): AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen; Fachinformation. Stand: 08/2024 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Eli Lilly Nederland B.V. (2018): Emgality® 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 09/2023 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025): Pricing Sheet Atogepant.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe). [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5877/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_BAnz.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Migräne-Prophylaxe)). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5066/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_BAnz.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_BAnz.pdf.
17. European Medicines Agency (EMA) (2023): Assessment report - Aquipta. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aquipta-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg Atogepant einmal täglich. Die Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Versäumte Einnahme

Wenn eine Einnahme versäumt wurde, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Wenn die Einnahme einen ganzen Tag lang versäumt wurde, ist die verpasste Dosis auszulassen und die nächste Dosis wie vorgesehen einzunehmen.

Dosisanpassungen

Die Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Arzneimittel sind in Tabelle 3-21 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Dosisanpassungen bei Wechselwirkungen

Dosisanpassungen	Empfohlene Dosis (einmal täglich)
Starke CYP3A-Inhibitoren	10 mg
Starke OATP-Inhibitoren	10 mg

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Populationspharmakokinetische Modellierungen deuten auf keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Personen hin. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Niereninsuffizienz

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 (end-stage renal disease, ESRD) (CrCl < 15 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Bei Patienten mit ESRD, die eine intermittierende Dialyse erhalten, ist Atogepant vorzugsweise nach der Dialyse einzunehmen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Anwendung von Atogepant ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atogepant bei Kindern und Jugendlichen (Alter < 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Atogepant ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geteilt, zerdrückt oder zerkaut werden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, Dyspnoe, Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, and Gesichtsoedem, wurden unter der Anwendung von Atogepant berichtet. Die meisten schwerwiegenden Reaktionen sind innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Anwendung aufgetreten; allerdings können einige Überempfindlichkeitsreaktionen erst Tage nach Anwendung auftreten. Patienten sollten vor Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion gewarnt werden. Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Atogepant abgesetzt und eine adäquate Therapie eingeleitet werden.

Leberinsuffizienz

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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***CYP3A4-Inhibitoren***

Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Ritonavir) können zu einer signifikanten Erhöhung der Exposition gegenüber Atogepant führen. Die gleichzeitige Anwendung von Atogepant und Itraconazol führte bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Erhöhung der Exposition gegenüber Atogepant (C_{\max} um das 2,15-Fache und AUC um das 5,5-Fache). Es sind keine klinisch signifikanten Veränderungen der Atogepant-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung schwacher oder mittelstarker CYP3A4-Inhibitoren zu erwarten.

Transporter-Inhibitoren

Organo-Anion-Transporter Polypeptide (OATP)-Inhibitoren (z. B. Rifampicin, Ciclosporin, Ritonavir) können zu einer signifikanten Erhöhung der Exposition gegenüber Atogepant führen. Die gleichzeitige Anwendung von Atogepant und einer Einzeldosis Rifampicin führte bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Erhöhung der Exposition gegenüber Atogepant (C_{\max} um das 2,23-Fache und AUC um das 2,85-Fache).

Häufig gleichzeitig angewendete Arzneimittel

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***Schwangerschaft***

Bisher liegen nur sehr begrenzt Erfahrungen mit der Anwendung von Atogepant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Atogepant während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Atogepant in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Atogepant in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber

getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Atogepant verzichtet werden soll/die Behandlung mit Atogepant zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Atogepant auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität unter einer Behandlung mit Atogepant.

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. Bei einigen Patienten kann es jedoch zu Somnolenz führen. Patienten sollten vor dem Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen vorsichtig sein, bis sie hinreichend sicher sind, dass Atogepant die Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit wurde bei 2.657 Patienten mit Migräne beurteilt, die im Rahmen von klinischen Studien mindestens eine Dosis Atogepant erhielten. Von diesen wurden 1.225 Patienten mindestens 6 Monate und 826 Patienten 12 Monate lang mit Atogepant behandelt.

In 12-wöchigen Placebo-kontrollierten klinischen Studien erhielten 678 Patienten mindestens eine Dosis Atogepant 60 mg einmal täglich und 663 Patienten erhielten Placebo.

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 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet wurden, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-22: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie, Dyspnoe, Ausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Gesichtssödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Verstopfung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue/Somnolenz
Untersuchungen	Häufig	Gewichtsabnahme*
	Gelegentlich	ALT/AST erhöht**
<p>* Definiert in klinischen Studien als Gewichtsabnahme von mindestens 7 % zu einem beliebigen Zeitpunkt. ** In klinischen Studien wurden Fälle von ALT/AST-Erhöhungen (definiert als $\geq 3 \times$ Obergrenze des Normalwerts) beobachtet, die zeitlich mit Atogepant assoziiert waren, einschließlich Fällen mit einer potenziell positiven Dechallenge-Anamnese, die innerhalb von 8 Wochen nach Absetzen des Arzneimittels abklingen. Die Häufigkeit erhöhter Leberenzyme war in den Behandlungsarmen mit Atogepant und Placebo jedoch vergleichbar. ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat Aminotransferase</p>		

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

In klinischen Studien wurde Atogepant als Einzeldosis bis zu 300 mg und als Mehrfachdosis bis zu 170 mg einmal täglich angewendet. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen bei niedrigeren Dosen und es wurden keine spezifische Toxizität festgestellt. Es gibt kein bekanntes Gegenmittel gegen Atogepant. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemein unterstützenden Maßnahmen bestehen, u. a. der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Status des Patienten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR von Atogepant (Aquipta[®]) enthält keinen Anhang IV.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend werden in tabellarischer Form die in der Zusammenfassung des EPAR beschriebenen Maßnahmen zur Risikominderung beschrieben [1].

Tabelle 3-23: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Relevante identifizierte Risiken		
keine		
Relevante potenzielle Risiken		
keine		
Fehlende Information		
Verwendung bei Patienten mit schweren kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine vorgeschlagen. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [1].	Eine Beobachtungsstudie (Post-Authorization-Safety-Study [PASS]) zur Charakterisierung der Sicherheit von Atogepant bei Patienten mit schweren kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen.
Anwendung bei schwangeren Frauen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.6 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [1].	Das Sicherheitsprofil für diese Patientengruppe wird sowohl aus routinemäßigen als auch aus zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten abgeleitet, darunter 2 Studien mit Schwangeren zur Bewertung der Atogepant-Exposition während der Schwangerschaft (PMR 4152-6 [Studie P22-392] und PMR 4152-7 [Studie P22-419], beide Kategorie 3 PASS).
Langfristige Sicherheit nach 1 Jahr	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine vorgeschlagen. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [1].	Das Sicherheitsprofil für diese Population wird aus der zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivität im Rahmen einer laufenden offenen Langzeitsicherheitsstudie über einen Zeitraum von bis zu 104 Wochen abgeleitet (Studie 3101-312-002). Diese Studie wird um ein weiteres Jahr verlängert (insgesamt 3 Jahre)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Atogepant bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.4 entsprechen den Angaben der Fachinformation [2] und dem EPAR [1] von Atogepant (Aquipta®).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) (2023): Assessment report - Aquipta. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aquipta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Aquipta® 10 mg/60 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 11/2024 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand November 2024 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Bei der Anwendung von Atogepant sind keine ärztlichen Leistungen erforderlich [1].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Aquipta® 10 mg/60 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 11/2024 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI / LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle / SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen ^b	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	CGP-MD-01	<ul style="list-style-type: none"> CT.gov: NCT02848326 [1] WHO ICTRP [2] 	abgeschlossen	–	ja	[3, 4] ^c	834	0
2	ADVANCE (3101-301-002)	<ul style="list-style-type: none"> CT.gov: NCT03777059 [5] WHO ICTRP [6] 	abgeschlossen	–	ja	[7, 8] ^c	910	0
3	PROGRESS (3101-303-002)	<ul style="list-style-type: none"> CT.gov: NCT03855137 [9] EudraCT: 2018-004337-32 [10] WHO ICTRP [11] 	abgeschlossen	–	ja	[12]	778	15
4	ELEVATE (3101-304-002)	<ul style="list-style-type: none"> CT.gov: NCT04740827 [13] EudraCT: 2019-003448-58 [14] WHO ICTRP [15] 	abgeschlossen	–	ja	[16]	315	36
5	3101-302-002 (Safety)	<ul style="list-style-type: none"> CT.gov: NCT03700320 [17] WHO ICTRP [18] 	abgeschlossen	–	ja	[19, 20] ^c	744	0
6	3101-306-002	<ul style="list-style-type: none"> CT.gov: NCT04437433 [21] WHO ICTRP [22] 	abgeschlossen	–	ja	[23, 24] ^c	186	0
7	3101-309-002	<ul style="list-style-type: none"> CT.gov: NCT03939312 [25] WHO ICTRP [26] 	abgeschlossen	–	ja	[27, 28] ^c	685	0
8	3101-311-002	<ul style="list-style-type: none"> CT.gov: NCT04829747 [29] WHO ICTRP [30] 	abgeschlossen	–	ja	[31, 32] ^c	3	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Num-mer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI / LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle / SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen ^b	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
9	3101-312-002	<ul style="list-style-type: none"> CT.gov: NCT04686136 [33] WHO ICTRP [34] 	laufend	13.09.2022 / 13.09.2022	ja	[35]	596	38
10	TEMPLE	<ul style="list-style-type: none"> CT.gov: NCT05748483 [36] WHO ICTRP [37] 	laufend	02.10.2024 / 06.11.2024	nein	[38]	545	148
11	RELEASE	<ul style="list-style-type: none"> CT.gov: NCT05861427 [39] WHO ICTRP [40] 	laufend	13.07.2024 / 10.08.2024	nein	[41, 42] ^c	524	0
Gesamt							6120	237
In Prozent (%)								3,87 %
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)</p> <p>b: Angegeben wurde die Anzahl der randomisierten Patienten in der ITT-Population bzw. die Anzahl der behandelten Patienten (bei nicht randomisierten Studien)</p> <p>c: Die Studien wurden ausschließlich in amerikanischen / japanischen / chinesischen Studienzentren durchgeführt. Da keine Patienten an deutschen Prüfzentren eingeschlossen wurden, ist eine Auflistung deutscher Studienteilnehmer nach Prüfzentrum nicht möglich. Zur Überprüfung der Plausibilität der Angaben wurden Auszüge aus den Studiendokumenten sowie Registereinträge hinterlegt, aus denen die jeweils eingeschlossenen Studienzentren nach Ländern hervorgehen.</p> <p>CT.gov: clinicaltrials.gov; ITT: Intention-to-Treat; LPFV: last patient first visit (Tag der ersten randomisierten Dosis); LPI: last patient in (Tag der Unterschrift auf der Einverständniserklärung); WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</p>								

Diskussion des Ergebnisses

Für Atogepant wurden entsprechend des G-BA-Beschlusses vom 05.12.2024 die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen für alle relevanten Studien in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet in Tabelle 3-25 dargestellt. Alle aufgeführten Studien sind entweder vollständig abgeschlossen bzw. haben vollständig rekrutiert. Insgesamt wurden 6120 Patienten über alle Studien hinweg eingeschlossen (bezogen auf die ITT-Population). Davon wurden 237 Patienten in Deutschland und damit an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V eingeschlossen. Dies führt insgesamt zu einem Anteil deutscher Prüfungsteilnehmer von 3,87 %, sodass der Anteil deutscher Studienteilnehmer nur knapp unter 5 % liegt.

Für AbbVie war Deutschland als Forschungs- und Entwicklungsstandort immer schon von großer Bedeutung. Entsprechend hat AbbVie auch explizit für das AMNOG-Verfahren eine direktvergleichende Studie zum Vergleich von Atogepant gegenüber Topiramate aufgesetzt. Um den deutschen Versorgungskontext bestmöglich abzubilden, wurden dafür 148 der insgesamt 545 eingeschlossenen Patienten in deutschen Prüfzentren rekrutiert. Dies entspricht einem Anteil von 27,2 % [38] und liegt damit bezogen auf die TEMPLE-Studie deutlich über 5 %. Auch wenn die Studie nach dem Wegfall von Topiramate als mögliche ZVT-Option für die Nutzenbewertung nicht mehr relevant ist, so zeigt sie doch deutlich, die Bedeutung, die AbbVie dem Forschungsstandort Deutschland beimisst.

Da das Atogepant-Studienprogramm zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des Medizinforschungsgesetzes schon weitgehend abgeschlossen war, war auch eine Anpassung hinsichtlich der geplanten Studienzentren für die Studie TEMPLE oder weitere Studien nicht mehr möglich.

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Allergan Inc. (2018): Efficacy, Safety, and Tolerability of Multiple Dosing Regimens of Oral Atogepant (AGN-241689) in Episodic Migraine Prevention - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02848326>.
2. Allergan Inc. (2016): Efficacy, Safety, and Tolerability of Multiple Dosing Regimens of Oral Atogepant (AGN-241689) in Episodic Migraine Prevention (CGP-MD-01) - ICTPR. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848326>.
3. AbbVie Inc. (2025): SAS-Output CGP-MD-01.
4. Allergan Inc. (2019): A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy, Safety, And Tolerability

- Of Multiple Dosing Regimens Of Oral AGN-241689 In Episodic Migraine Prevention - Investigators and Study Administrative Structure.
5. Allergan Inc. (2021): 12-Week Placebo-controlled Study of Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine in Participants With Episodic Migraine - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777059>.
 6. Allergan Inc. (2020): To Evaluate the Safety and Tolerability of Atogepant 10mg, 30 mg and 60 mg Once a Day for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine - ICTRP. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03777059>.
 7. Allergan Inc. (2020): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine (ADVANCE) - Investigational Plan.
 8. Allergan Inc. (2020): SAS-Output ADVANCE.
 9. Allergan Inc. (2023): Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855137>.
 10. Allergan Limited (2023): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine (PROGRESS) - EudraCT. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004337-32.
 11. Allergan Inc. (2022): Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine - ICTRP. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03855137>.
 12. AbbVie Inc. (2025): SAS-Output PROGRESS.
 13. Allergan Inc. (2023): Atogepant for Prophylaxis of Migraine in Participants Who Failed Previous Oral Prophylactic Treatments. (ELEVATE) - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04740827>.
 14. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2023): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prophylaxis of Migraine in Participants With Episodic Migraine Who Have Previously Failed 2 to 4 Classes of Oral Prophylactic Treatments (ELEVATE) -EudraCT. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003448-58/results>.
 15. Allergan Inc. (2023): Atogepant for Prophylaxis of Migraine in Participants Who Failed Previous Oral Prophylactic Treatments. (ELEVATE) - ICTRP. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04740827>.
 16. AbbVie Inc. (2025): SAS-Output ELEVATE.
 17. Allergan Inc. (2021): Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Treatment With Atogepant 60 mg Daily for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03700320?term=NCT03700320&rank=1>.
 18. Allergan Inc. (2020): To Evaluate the Safety and Tolerability of Treatment With Atogepant 60 mg Daily for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine - ICTPR. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03700320>.

19. Allergan Inc. (2020): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine - Investigational Plan.
20. Allergan Inc. (2020): SAS-Output 3101-302-002.
21. AbbVie Inc. (2024): A Study Evaluating Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Participants With Chronic or Episodic Migraine - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437433?term=NCT04437433&rank=1>.
22. Allergan Inc. (2023): A study evaluating oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Participants with Chronic or Episodic Migraine - ICTRP. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225228>.
23. AbbVie Inc. (2025): SAS-Output 3101-306-002.
24. Abbvie Inc. (2024): A Phase 3, Multicenter, Open-Label 52-Week Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Participants With Chronic or Episodic Migraine - CSR.
25. Allergan Inc. (2022): Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03939312?term=NCT03939312&rank=1>.
26. Allergan Inc. (2021): Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine - ICTRP. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939312>.
27. AbbVie Inc. (2021): SAS-Output 3101-309-002.
28. AbbVie Inc. (2021): 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 - CSR.
29. Allergan Inc. (2023): Study to Assess Adverse Events (AEs) When Oral Atogepant Tablet is Given to Adult Chinese Participants Who Completed Study 3101-303-002 to Prevent Chronic Migraine - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04829747?term=NCT04829747&rank=1>.
30. Allergan Inc. (2023): Study to Assess Adverse Events (AEs) When Oral Atogepant Tablet is Given to Adult Chinese Participants Who Completed Study 3101-303-002 to Prevent Chronic Migraine - ICTRP. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829747>.
31. AbbVie Inc. (2025): 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 - Study Subjects.
32. Abbvie Inc. (2022): 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 - CSR.
33. Abbvie Inc. (2024): A Long-Term Safety and Tolerability Extension Study Evaluating Atogepant for the Prevention of Chronic or Episodic Migraine - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04686136?term=NCT04686136&rank=1>.

34. Abbvie Inc. (2024): A Long-Term Safety and Tolerability Extension Study Evaluating Atogepant for the Prevention of Chronic or Episodic Migraine - ICTRP. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04686136>.
35. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025): SAS-Output 3101-312-002.
36. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Comparative Study of Oral Atogepant Versus Oral Topiramate to Assess Adverse Events in Adult Participants With Migraine (ATO-TOPIRAMATE) - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748483?term=NCT05748483&rank=1>.
37. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Comparative Study of Oral Atogepant Versus Oral Topiramate to Assess Adverse Events in Adult Participants With Migraine ATO-TOPIRAMATE - ICTPR. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05748483>.
38. AbbVie Inc. (2025): SAS-Output TEMPLE.
39. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Study of Oral Atogepant Tablets to Assess Change in Disease Activity in Adult Japanese Participants With Episodic Migraine (RELEASE) - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05861427?term=NCT05861427&rank=1>.
40. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2023): Study of Oral Atogepant Tablets to Assess Change in Disease Activity in Adult Japanese Participants With Episodic Migraine Release (RELEASE) - ICTPR. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05861427>.
41. AbbVie Inc. (2024): A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study With An Active Treatment Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Subjects With Episodic Migraine - Synopsis.
42. AbbVie Inc. (2025): SAS-Output RELEASE.