

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atogepant (Aquipta®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4A

Migräne-Prophylaxe

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	13
Abkürzungsverzeichnis.....	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	36
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	52
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	53
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	54
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	54
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	57
4.2.5.2.2.4 Sicherheit/Verträglichkeit.....	59
4.2.5.2.2.5 Statistische Methoden.....	60
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	74
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	74
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	79
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	80
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	82
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	84
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	85
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	85
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	90
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	92
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	92
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	92
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	102
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	103
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	105
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	109
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	111
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	114
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	114
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	151
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	154
4.3.2.1.3.1	Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT	156
4.3.2.1.3.1.1	Endpunkt Gesamtmortalität – indirekter Vergleich aus RCT	156
4.3.2.1.3.1.2	Endpunkt Migränetage – indirekter Vergleich aus RCT.....	165
4.3.2.1.3.1.3	Endpunkt EQ-5D VAS – indirekter Vergleich aus RCT	191
4.3.2.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, HIT-6) – indirekter Vergleich aus RCT.....	208
4.3.2.1.3.1.5	Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL v2.1) – indirekter Vergleich aus RCT.....	225
4.3.2.1.3.1.6	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – indirekter Vergleich aus RCT	239
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	260
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	261
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	262
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	262
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	262
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	263
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	263
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	265
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	265
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	265
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	265
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	266
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	266
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	266

4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	267
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	267
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	267
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	267
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	270
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	278
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	279
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	279
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	280
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	280
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	280
4.6	Referenzliste.....	282
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		291
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		305
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		314
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		320
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		345
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		445

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz pro Population	21
Tabelle 4-2: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens (Population A und B) – Suche nach direkt vergleichenden Studien	22
Tabelle 4-3: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs (AMNOG-Population B)	24
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Atogepant gegenüber Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) (AMNOG-Population B)	27
Tabelle 4-5: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz pro Population	35
Tabelle 4-6: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens (Population A und B) – Suche nach direkt vergleichenden Studien	37
Tabelle 4-7: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs (AMNOG-Population B)	40
Tabelle 4-8: Pseudo-Code zur Berechnung eines indirekten Vergleichs nach Bucher et al. ...	73
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	89
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-22: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	91
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	91
Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche in AMNOG-Population B	110
Tabelle 4-27: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche für AMNOG-Population B	112
Tabelle 4-28: Studienpool Komparator 1 (ELEVATE vs. LIBERTY) und Studienpool Komparator 2 (ELEVATE + ADVANCE + PROGRESS vs. FOCUS) – RCT für indirekte Vergleiche	114
Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich (Atogepant)	116
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche (Komparator 1/Erenumab).....	117
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich (Atogepant).....	118
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Erenumab für den indirekten Vergleich (Komparator 1).....	119
Tabelle 4-33: Charakterisierung der AMNOG-Population B – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Erenumab für den indirekten Vergleich (Komparator 1)	119
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich (Atogepant)	129
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche (Komparator 2/Fremanezumab).....	131
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich (Atogepant).....	133
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Fremanezumab für den indirekten Vergleich (Komparator 2).....	135
Tabelle 4-38: Charakterisierung der AMNOG-Population B – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Fremanezumab für den indirekten Vergleich (Komparator 2).....	136

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. dem gewählten Komparator (Erenumab)	151
Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. dem gewählten Komparator (Fremanezumab)	152
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte für den indirekten Vergleich von Atogepant versus Erenumab	154
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte für den indirekten Vergleich von Atogepant versus Fremanezumab	155
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Gesamtmortalität in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)	156
Tabelle 4-44: Operationalisierung der Gesamtmortalität – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)	157
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)	158
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Gesamtmortalität – AMNOG-Population B	160
Tabelle 4-47: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)	161
Tabelle 4-48: Operationalisierung der Gesamtmortalität – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)	162
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)	163
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Gesamtmortalität – AMNOG-Population B	164
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Migränetage in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)	165
Tabelle 4-52: Operationalisierung der Veränderung der monatlichen Migränetage – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)	166
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der monatlichen Migränetage“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)	169
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten eDiary – Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Erenumab	170
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung in den Wochen 9 bis 12 gegenüber dem Baselinewert, aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B	171
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% in den Wochen 9 bis 12, aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B	172

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Migränetage in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B).....	176
Tabelle 4-58: Operationalisierung der Veränderung der monatlichen Migränetage – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B).....	177
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der monatliche Migränetage“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)	180
Tabelle 4-60: Rücklaufquoten eDiary – Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Fremanezumab.....	181
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum, aus RCT – AMNOG-Population B.....	182
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum, aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B	186
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt EQ-5D VAS in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)	191
Tabelle 4-64: Operationalisierung des EQ-5D VAS – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B).....	192
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B).....	193
Tabelle 4-66: Rücklaufquoten EQ-5D VAS – Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Erenumab	194
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B.....	196
Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt EQ-5D VAS in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B).....	197
Tabelle 4-69: Operationalisierung des EQ-5D VAS – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B).....	198
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)....	200
Tabelle 4-71: Rücklaufquoten EQ-5D VAS-Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Fremanezumab	201
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT – AMNOG-Population B	203
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B	205

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt HIT-6 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)	208
Tabelle 4-75: Operationalisierung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (mittels HIT-6) – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B).....	209
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HIT-6 in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B).....	211
Tabelle 4-77: Rücklaufquoten HIT-6-Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Erenumab	212
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B	213
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte in Woche 12 aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B	214
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt HIT-6 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)	215
Tabelle 4-81: Operationalisierung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (mittels HIT-6) – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B).....	216
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)	218
Tabelle 4-83: Rücklaufquoten HIT-6-Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Fremanezumab	219
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT – AMNOG-Population B	220
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B	222
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt MSQoL v2.1 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B).....	225
Tabelle 4-87: Operationalisierung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (MSQoL v2.1) – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B).....	226
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL)“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)	228
Tabelle 4-89: Rücklaufquoten MSQoL v2.1 Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Fremanezumab	229
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den MSQoL v2.1, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT – AMNOG-Population B	230
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den MSQoL v2.1, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B	234

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B).....	239
Tabelle 4-93: Operationalisierung von „Unerwünschten Ereignissen“ – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)	240
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtrate – Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B).....	242
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse über den gesamten Studienverlauf aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG Population B	244
Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B).....	247
Tabelle 4-97: Operationalisierung von „Unerwünschten Ereignissen“ – Atogepant vs. Fremanezumab	248
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtrate – Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B).....	251
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse über den gesamten Studienverlauf aus RCT – AMNOG-Population B	252
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse über den gesamten Studienverlauf aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B	256
Tabelle 4-101: RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	261
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	263
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	263
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	264
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	264
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	266
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	266
Tabelle 4-108: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Atogepant gegenüber Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) (AMNOG-Population B)	273
Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	278
Tabelle 4-110: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – RCT	292
Tabelle 4-111: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT.....	293
Tabelle 4-112: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane – RCT	294

Tabelle 4-113: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – indirekter Vergleich (Atogepant).....	295
Tabelle 4-114: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – indirekter Vergleich (Atogepant).....	296
Tabelle 4-115: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane – indirekter Vergleich (Atogepant).....	297
Tabelle 4-116: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – indirekter Vergleich (Erenumab).....	298
Tabelle 4-117: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – indirekter Vergleich (Erenumab).....	299
Tabelle 4-118: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane – indirekter Vergleich (Erenumab).....	300
Tabelle 4-119: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – indirekter Vergleich (Fremanezumab).....	301
Tabelle 4-120: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – indirekter Vergleich (Fremanezumab).....	302
Tabelle 4-121: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane – indirekter Vergleich (Fremanezumab).....	303
Tabelle 4-122: Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT	305
Tabelle 4-123: Suchstrategie der Recherche im Studienregister WHO ICTRP – RCT.....	306
Tabelle 4-124: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT	306
Tabelle 4-125: Suchstrategie der Recherche im Studienregister CTIS – RCT	306
Tabelle 4-126: Suchstrategie der Recherche im Studienregister AMIce – RCT	306
Tabelle 4-127: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EMA Clinical Data – RCT	307
Tabelle 4-128: Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT für indirekten Vergleich (Atogepant).....	307
Tabelle 4-129: Suchstrategie der Recherche im Studienregister WHO ICTRP – RCT für indirekten Vergleich (Atogepant).....	307
Tabelle 4-130: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT für indirekten Vergleich (Atogepant).....	308
Tabelle 4-131: Suchstrategie der Recherche im Studienregister CTIS – RCT für indirekten Vergleich (Atogepant).....	308
Tabelle 4-132: Suchstrategie der Recherche im Studienregister AMIce – RCT für indirekten Vergleich (Atogepant).....	308
Tabelle 4-133: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EMA Clinical Data – RCT für indirekten Vergleich (Atogepant).....	309
Tabelle 4-134: Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT für indirekten Vergleich (Erenumab)	309
Tabelle 4-135: Suchstrategie der Recherche im Studienregister WHO ICTRP – RCT für indirekten Vergleich (Erenumab).....	309

Tabelle 4-136: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT für indirekten Vergleich (Erenumab).....	310
Tabelle 4-137: Suchstrategie der Recherche im Studienregister CTIS – RCT für indirekten Vergleich (Erenumab).....	310
Tabelle 4-138: Suchstrategie der Recherche im Studienregister AMIce – RCT für indirekten Vergleich (Erenumab).....	310
Tabelle 4-139: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EMA Clinical Data – RCT für indirekten Vergleich (Erenumab)	311
Tabelle 4-140: Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT für indirekten Vergleich (Fremanezumab).....	311
Tabelle 4-141: Suchstrategie der Recherche im Studienregister WHO ICTRP – RCT für indirekten Vergleich (Fremanezumab).....	311
Tabelle 4-142: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT für indirekten Vergleich (Fremanezumab).....	312
Tabelle 4-143: Suchstrategie der Recherche im Studienregister CTIS – RCT für indirekten Vergleich (Fremanezumab).....	312
Tabelle 4-144: Suchstrategie der Recherche im Studienregister AMIce – RCT für indirekten Vergleich (Fremanezumab).....	312
Tabelle 4-145: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EMA Clinical Data – RCT für indirekten Vergleich (Fremanezumab).....	312
Tabelle 4-146: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314
Tabelle 4-147: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche	314
Tabelle 4-148: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche	315
Tabelle 4-149: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche	317
Tabelle 4-150: Clinicaltrials.gov – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Atogepant.....	320
Tabelle 4-151: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Atogepant	322
Tabelle 4-152: WHO ICTRP– Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Atogepant	323
Tabelle 4-153: Clinicaltrials.gov – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Atogepant.....	325
Tabelle 4-154: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Atogepant	327

Tabelle 4-155: WHO ICTRP– Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Atogepant	327
Tabelle 4-156: Clinicaltrials.gov – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Erenumab.....	329
Tabelle 4-157: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Erenumab	332
Tabelle 4-158: WHO ICTRP– Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Erenumab	333
Tabelle 4-159: Clinicaltrials.gov – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Fremanezumab.....	338
Tabelle 4-160: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Fremanezumab	340
Tabelle 4-161: WHO ICTRP– Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Fremanezumab	341
Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELEVATE	345
Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADVANCE.....	369
Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROGRESS	390
Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBERTY aus Modul 4 des Erenumab-Dossiers	414
Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FOCUS	426
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ELEVATE	452
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADVANCE	460
Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROGRESS.....	468
Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FOCUS	476
Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBERTY	484

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Netzwerk des indirekten Vergleiches von Atogepant versus Erenumab (Komparator 1).....	70
Abbildung 4-2: Netzwerk des indirekten Vergleiches von Atogepant versus Fremanezumab (Komparator 2)	70
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atogepant)	79
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atogepant) für einen indirekten Vergleich.....	106
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Erenumab für einen indirekten Vergleich vs. Atogepant	107
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Fremanezumab für einen indirekten Vergleich vs. Atogepant.....	108
Abbildung 4-7: Studiendesign der Studie ELEVATE	122
Abbildung 4-8: Studiendesign der Studie ADVANCE.....	140
Abbildung 4-9: Studiendesign der Studie PROGRESS	143
Abbildung 4-10: Studiendesign der Studie FOCUS	146
Abbildung 4-11: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtmortalität – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)	156
Abbildung 4-12: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)	161
Abbildung 4-13: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Migränetage – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B).....	166
Abbildung 4-14: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Migränetage – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B).....	176
Abbildung 4-15: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ – AMNOG-Population B	184
Abbildung 4-16: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ – AMNOG-Population B	184
Abbildung 4-17: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100% – AMNOG-Population B	184
Abbildung 4-18: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EQ-5D VAS – Atogepant vs. Erenumab	191
Abbildung 4-19: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EQ-5D VAS – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)	198

Abbildung 4-20: Forest-Plot der Meta-Analyse zum EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B	204
Abbildung 4-21: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt HIT-6 – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)	208
Abbildung 4-22: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt HIT-6 – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)	216
Abbildung 4-23: Forest-Plot der Meta-Analyse zum HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B	221
Abbildung 4-24: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt MSQoL v2.1 – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)	225
Abbildung 4-25: Forest-Plot der Meta-Analyse zum MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B	232
Abbildung 4-26: Forest-Plot der Meta-Analyse zum MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B	232
Abbildung 4-27: Forest-Plot der Meta-Analyse zum MSQoL – Emotionale Verfassung, Veränderung gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B	232
Abbildung 4-28: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)	239
Abbildung 4-29: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)	248
Abbildung 4-30: Forest-Plot der Meta-Analyse zu jeglichen UE – AMNOG-Population B	254
Abbildung 4-31: Forest-Plot der Meta-Analyse zu SUE – AMNOG-Population B	254
Abbildung 4-32: Forest-Plot der Meta-Analyse zu Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – AMNOG-Population B	254
Abbildung 4-33: Patientenfluss der Studie ELEVATE zu Woche 12	368
Abbildung 4-34: Patientenfluss der Studie ADVANCE zu Woche 12	390
Abbildung 4-35: Patientenfluss der Studie PROGRESS zu Woche 12	414
Abbildung 4-36: Flow-Chart der Studie LIBERTY (inklusive AMNOG Population B)	425
Abbildung 4-37: Patientenfluss der Studie FOCUS	444

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIM	Activity Impairment of Migraine
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanin Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ANCOVA	Analysis of Covariance
AST	Aspartat Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BID	Zweimal täglich
BOTOX	Botulinumtoxin Typ A
BSC	Best Supportive Care
CTIS	Clinical Trials Information System
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CM	Chronische Migräne
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CSZ	Criterion Z for the Chi-squared Test
CSR	Studienbericht
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Definierte Tagesdosis
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EM	Episodische Migräne
EMBASE	Excerpta Medica Database
EOT	End of Treatment
EQ-5D-5L	European Quality of Life –5 Dimensional
EQ-5D VAS	EuroQoL Five Dimensions Questionnaire Visuelle Analogskala
EU-CTR	EU Clinical Trials Registry
FAS	Full Analysis Set

GLMM	Generalized Linear Mixed Model
HIT-6	Headache Impact Test
ICHD	International Classification of Headache Disorders
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHS	International Headache Society
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INR	International normalized ratio
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
k.A	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LSM	Least Squares Mean
LSMD	Least Squares Minimum Distance
mAB	Monoklonaler Antikörper
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
MHD	Monthly Headache Days
MIDAS	Migraine Disability Assessment
mITT	Modified Intent-to-Treat
MMD	Monthly Migraine Days
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MSQoL	Migraine-Specific Quality of Life
MSQoL v2.1	Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NRI	Non Responder Imputation
OR	Odds Ratio
OTHE	Off-treatment hypothetical estimand Population
PGI	Patient Global Impression
PGIC	Patient global Impression of Change
PHQ	Patient Health Questionnaire

PROMIS-PI	Patient-Reported Outcomes Measurement Information Systems Pain Interference – Short Form 6a
PSSM	Patient Satisfaction with Study Medication
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
QD	Einmal täglich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Set
SAP	Statistischer Analyseplan
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SE	Adjustierte mittlere Veränderung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
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.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Atogepant (Aquipta®) ist zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zugelassen. Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität) der Therapie ist bereits mit der Zulassung durch die EU-Kommission vom 11.08.2023 nachgewiesen.

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

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

Patientenpopulation

Laut Fachinformation ist Atogepant (Aquipta®) indiziert zur

„Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.“

Im Rahmen der Beratung nach § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der G-BA in Abhängigkeit von der ZVT eine Aufteilung des Anwendungsgebietes in die beiden folgenden Teilpopulationen vorgenommen:

- A. Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen (**Population A**).
- B. Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A [nur bei chronischer Migräne]) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen (**Population B**).

Population B umfasst Patienten, die **nicht** für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen. Für die Eignung einer klinischen Studie für die Bewertung des Zusatznutzens dieser Population ist es gemäß G-BA ausreichend, dass die eingeschlossenen Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese – beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen – nicht infrage kommen (**AMNOG-Population B**). Für das vorliegende Dossier wird hinsichtlich möglicher Vortherapien auf das Vorgehen aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet zurückgegriffen, um Konsistenz hinsichtlich der Definition der AMNOG-Population B über die Verfahren hinweg zu gewährleisten, den deutschen Versorgungsstandard der Population B bestmöglich abzubilden und um die für die Durchführung eines indirekten

Vergleichs notwendige Ähnlichkeit der Populationen zu erreichen (Erläuterung im Abschnitt 4.2.2).

Tabelle 4-1: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz pro Population

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vorhandene Evidenz
Population A Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin (wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur bei chronischer Migräne) oder Erenumab	Keine Evidenz ^a
Population B Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.	Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab	Indirekter Vergleich gegenüber Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2)
a: Der Nachweis eines Zusatznutzens in Population A anhand der explizit für das AMNOG aufgesetzten direktvergleichenden, randomisierten Studie TEMPLE gegenüber dem Komparator Topiramamat ist nach Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr möglich.		

Datenquellen

Auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) sowie in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Registry (EU-CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) und WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP) und den Studienergebnisdatenbanken über das Clinical Data Search Portal der Europäischen Arzneimittelagentur sowie über das Arzneimittel-Informationssystem AMIce durchgeführt. Zudem wurde auf der Internetseite des G-BA eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits über andere Rechenschritte identifiziert wurden, um ggf. zusätzliche Daten/Auswertungen zu finden, die in anderen, öffentlich zugänglichen Quellen nicht abgebildet sind. Es wurden für Atogepant drei relevante, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien (ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS) identifiziert, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Als relevant für die Nutzenbewertung in einem der beiden Teilanwendungsgebiete wurden Studien identifiziert, wenn sie alle der folgenden Kriterien erfüllten:

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

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1. Population	A) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen. Oder B) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen (AMNOG-Population B gemäß den Ausführungen in Abschnitt 4.2.2)	Population nicht wie definiert
2. Intervention	Anwendung laut Fachinformation: Orale Anwendung von 60 mg Atogepant (Aquipta®) 1× täglich	Intervention nicht wie definiert
3. Vergleichstherapie	A) Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab Oder B) Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab	Vergleichstherapie nicht wie definiert
4. Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
5. Studientyp	RCT	Keine RCT
6. Studiendauer	Studiendauer der relevanten vergleichenden Studienphase ≥ 12 Wochen	Studiendauer der relevanten vergleichenden Studienphase < 12 Wochen
7. Ergebnisdarstellung	Berichterstattung mit ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschrift oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister); Berücksichtigung von Meta-Analysen als primäre Veröffentlichung der Daten (Primärliteratur); Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Berichterstattung ohne ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag); Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur); Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch. <i>Sonderregel für die Suche im Cochrane Central Register of</i>

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		<i>Controlled Trials (Clinical Trials): Treffer aus Registern, in denen eine separate Recherche durchgeführt wird (d. h. clinicaltrials.gov, EU- CTR oder WHO ICTRP), werden ausgeschlossen</i>
EU-CTR: EU Clinical Trials Registry; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform		

Dem Ergebnis der Informationsbeschaffung vorweggreifend, werden im Folgenden die Ein- und Ausschlusskriterien für eine Informationsbeschaffung nach Studien, die für indirekte Vergleiche geeignet sind, dargestellt.

Indirekte Vergleiche sind für die Population A (Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen) nicht sinnvoll durchführbar, da die konventionellen Migräne-Prophylaktika seit vielen Jahren zugelassen und in der Praxis etabliert sind, sodass die zugehörigen Studien in einer anderen Versorgungsrealität durchgeführt wurden als die Atogepant-Studien. Für die Nutzenbewertung liegen bei den Studien der konventionellen Migräne-Prophylaktika zudem keine Auswertungen für die relevante Population A vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist daher für Population A nicht möglich.

Für die Population B stellt sich die Situation anders dar, da die CGRP-Antagonisten erst in den letzten Jahren auf dem Markt eingeführt wurden. Für die jeweiligen Nutzenbewertungen wurde die AMNOG-Population B gemäß Definition des G-BA separat ausgewertet. Entsprechende Auswertungen für die AMNOG-Population B liegen in den Nutzenbewertungen von Erenumab (D-407), Galcanezumab (D-445) und Fremanezumab (D-460) vor und werden auf ihre Eignung für den indirekten Vergleich mit Atogepant geprüft. Als Brückenkompator kommt jeweils Placebo – einschließlich einer adäquaten Begleittherapie im Sinne einer Best Supportive Care (BSC) – infrage (zur Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.6). Nach § 6 Abs. 2a AM-NutzenV kann der Zusatznutzen gegenüber jeder der drei festgelegten ZVT-Optionen nachgewiesen werden.

Erenumab und Fremanezumab kommen gleichermaßen als Komparatoren für einen indirekten Vergleich gegenüber Atogepant in Frage, wobei jeder der beiden Wirkstoffe als Komparator aufgrund der vorhandenen Datenlage spezifische Vor- und Nachteile im indirekten Vergleich aufweist (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 4.3.2.1). Galcanezumab wurde insbesondere aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit und der damit einhergehenden großen Unsicherheit nicht als geeigneter Komparator für einen indirekten Vergleich eingestuft.

Durch die indirekten Vergleiche mit Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) wird die größtmögliche Evidenz für den Nachweis des Zusatznutzens von Atogepant berücksichtigt und Patienten mit chronischer und episodischer Migräne einbezogen. Um die Vollständigkeit des Studienpools zu prüfen, werden zusätzliche systematische

Recherchen durchgeführt. Zur ausführlichen Begründung der Wahl des Komparators siehe Abschnitt 4.3.2.1.

Studien, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-3 (Indirekter Vergleich für AMNOG-Population B) erfüllten, wurden eingeschlossen.

Tabelle 4-3: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs (AMNOG-Population B)

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1. Population	AMNOG-Population B: Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen (AMNOG-Population B gemäß den Ausführungen in Abschnitt 4.2.2)	Population nicht wie definiert
2. Intervention	Atogepant oder Erenumab oder Fremanezumab (Anwendung gemäß Fachinformation)	Intervention nicht wie definiert
3. Brückenkomparator	Placebo (+ BSC)	Vergleichstherapie nicht wie definiert
4. Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
5. Studientyp	RCT	Keine RCT
6. Studiendauer	Studiendauer der relevanten vergleichenden Studienphase ≥ 12 Wochen	Studiendauer der relevanten vergleichenden Studienphase < 12 Wochen
7. Ergebnisdarstellung	Berichterstattung mit ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschrift oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister); Berücksichtigung von Meta-Analysen als primäre Veröffentlichung der Daten (Primärliteratur); Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Berichterstattung ohne ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag); Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur); Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch <i>Sonderregel für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials): Treffer aus Registern, in denen eine separate Recherche durchgeführt wird (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP), werden ausgeschlossen</i>

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
BSC: Best Supportive Care; EU-CTR: EU Clinical Trials Registry; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform		

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

Population A

Für die Patientenpopulation A liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber der ZVT vor. Die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der Therapie mit Atogepant ist bereits mit der Zulassung durch die EU-Kommission vom 11.08.2023 nachgewiesen. Die Zulassungen konventioneller Therapien zur Migräne-Prophylaxe erfolgten vor Einführung der frühen Nutzenbewertung in Deutschland und die entsprechenden Studien bilden die aktuelle Versorgungsrealität nicht ab. Zu diesem Zeitpunkt bestand keine Notwendigkeit für die Hersteller, die Patientenpopulationen umfassend nach bestimmten Vortherapien separat auszuwerten. Entsprechende Daten liegen für die möglichen Komparatoren in Population A somit nicht vor. Der Nachweis eines Zusatznutzens in Population A anhand der explizit für das AMNOG aufgesetzten direktvergleichenden, randomisierten Studie TEMPLE [1] gegenüber dem Komparator Topiramate ist nach Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Abschluss der Studie nicht mehr möglich.

Population B

Für die Patientenpopulation B liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber der ZVT vor. Die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der Therapie ist bereits mit der Zulassung durch die EU-Kommission vom 11.08.2023 nachgewiesen.

Population B umfasst Patienten, die **nicht** für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen. Für die Eignung einer klinischen Studie für die Bewertung des Zusatznutzens dieser Population ist es gemäß G-BA ausreichend, dass die eingeschlossenen Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese – beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen – nicht infrage kommen (AMNOG-Population B). Für das vorliegende Dossier wird hinsichtlich möglicher Vortherapien auf das Vorgehen aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet zurückgegriffen (Erläuterung im Abschnitt 4.2.2).

Nach § 6 Abs. 2a AM-NutzenV kann der Zusatznutzen gegenüber jeder der drei festgelegten ZVT-Optionen (Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab) nachgewiesen werden. Die Machbarkeit wird im Dossier für alle drei Optionen geprüft.

Für den Komparator Erenumab (Komparator 1) liegt mit der Studie LIBERTY eine Studie vor, die hinsichtlich des Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien und der eingeschlossenen Studienpopulation große Ähnlichkeit mit der Atogepant Studie ELEVATE (EM-Patienten mit Versagen auf 2 – 4 konventionelle Migräne-Prophylaktika) aufweist und sich daher für einen indirekten Vergleich eignet (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1).

Neben ELEVATE liegen für Atogepant noch die für die Population B potenziell relevanten Studien ADVANCE und PROGRESS vor, in die Patienten mit episodischer (ADVANCE) und mit chronischer Migräne (PROGRESS) eingeschlossen wurden. Dieser im Vergleich zu Komparator 1 erweiterte Studienpool ist für den indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab notwendig, um die Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich hinsichtlich der Berücksichtigung von EM- und CM-Patienten herzustellen, die in der relevanten Fremanezumab-Studie FOCUS eingeschlossen wurden. In Form einer Meta-Analyse stellen die drei Studien somit eine umfangreiche Datenbasis unter Berücksichtigung von EM- und CM-Patienten dar. Der indirekte Vergleich gegenüber Fremanezumab ermöglicht insbesondere vergleichende Aussagen zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird auch dieser indirekte Vergleich im vorliegenden Dossier dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1).

Galcanezumab wurde aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit und der damit einhergehenden großen Unsicherheit nicht als geeigneter Komparator für einen indirekten Vergleich eingestuft (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1).

Studienqualität

Bei den multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien ADVANCE (EM-Patienten) und PROGRESS (CM-Patienten) handelt es sich um pivotale Zulassungsstudien. Die Phase-III-Studie ELEVATE wurde ebenfalls multizentrisch, randomisiert, doppelblind durchgeführt und hat EM-Patienten eingeschlossen, die auf 2 – 4 vorherige konventionelle Migräne-Prophylaktika(-klassen) versagt haben. Alle drei Studien waren placebokontrolliert und sowohl Patienten als auch Prüfärzte waren verblindet. Die Endpunkte wurden gemäß den Angaben im SAP erhoben und ausgewertet. Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurden post hoc die Daten für die AMNOG-Population B ausgewertet, sodass Abweichungen von der präspezifizierten Methodik auf die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung zurückzuführen sind. Das Verzerrungspotenzial der Studien wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit und damit aus allen für die Nutzenbewertung relevanten Endpunktekategorien berücksichtigt. Die Gesamtmortalität wurde nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Verträglichkeit erfasst. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels validierter, krankheitsspezifischer Instrumente erhoben und gemäß ITT-Prinzip für die AMNOG-Population B ausgewertet. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant erfolgt auf Basis der indirekten Vergleiche von Atogepant vs. Erenumab (Komparator 1) und von Atogepant vs. Fremanezumab (Komparator 2). Beide Komparatoren haben auf Grundlage der placebokontrollierten Studien LIBERTY und FOCUS einen „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ gegenüber

der ZVT BSC für die Population B (Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen) erhalten. Die im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche zeigen, dass Atogepant zu den CGRP-mABs ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweist und sich zudem in einzelnen Endpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil von Atogepant zeigt. Zusätzlich hebt sich Atogepant insbesondere durch seine für Patienten einfache orale Darreichungsform und seine kurze Halbwertszeit von den bisher verfügbaren Therapieoptionen ab. Basierend auf der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit und der signifikanten Vorteile von Atogepant in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 4-4).

Für das vorliegende Dossier wird aus inhaltlichen Gründen von einer metaanalytischen Zusammenfassung der Komparatorstudien abgesehen, da die Studien keine hinreichende Ähnlichkeit bezüglich der Patientencharakteristika zeigen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1). Für die Nutzenbewertung wurden zwei getrennte Studienpools für Atogepant gegenüber Erenumab bzw. Fremanezumab identifiziert, die jeweils eine größtmögliche Vergleichbarkeit für den indirekten Vergleich gegenüber Erenumab **oder** Fremanezumab sicherstellen. Die Studienpools zeigen insbesondere Unterschiede hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten und der untersuchten Endpunkte und deren Operationalisierung, sodass eine gemeinsame Analyse nicht sachgerecht erscheint und nur für wenige Endpunkte möglich ist. Aufgrund dessen ist die gemeinsame metaanalytische Betrachtung der Komparatorstudien lediglich ergänzend im Anhang 4-G2 dargestellt. Die Ergebnisse decken sich mit den im Dossier dargestellten indirekten Vergleichen zu Komparator 1 und Komparator 2. Für das Dossier wird die gemäß Modulvorlage ebenso mögliche Option gewählt, zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren deskriptiv abzuleiten.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Atogepant gegenüber Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) (AMNOG-Population B)

Endpunkt	Atogepant vs. Erenumab (Komparator 1) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Atogepant vs. Fremanezumab (Komparator 2) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtüberleben	In den Studien ELEVATE und LIBERTY sind keine Todesfälle aufgetreten.	In den Studien ADVANCE, PROGRESS, ELEVATE und FOCUS sind keine Todesfälle aufgetreten.	Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt.

Endpunkt	Atogepant vs. Erenumab (Komparator 1) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Atogepant vs. Fremanezumab (Komparator 2) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 50 %	RR: 0,79 [0,41; 1,53]; 0,4808	RR: 0,65 [0,37; 1,13]; 0,1264	Ein Zusatznutzen/ geringerer Nutzen ist nicht belegt.
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 75 %	RR: 1,27 [0,35; 4,60]; 0,7112	RR: 1,53 [0,46; 5,13]; 0,4870	
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100 %	RR: 0,26 [0,01; 5,36]; 0,3853	RR: 1,52 [0,05; 44,64]; 0,8083	
Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	LSMD: -0,29 [-1,94; 1,36]; 0,7310; Hedges'g: -0,05 [-0,32; 0,23]	–	
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	LSMD: 0,62 [-6,07; 7,31]; 0,8559; Hedges'g: 0,03 [-0,25; 0,30]	LSMD: -2,52 [-6,86; 1,81]; 0,2544; Hedges'g: -0,10 [-0,26; 0,07]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	–	LSMD: 6,16 [1,26; 11,07]; 0,0138 ; Hedges'g: 0,21 [0,04; 0,38]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	–	LSMD: 5,86 [0,56; 11,15]; 0,0302 ; Hedges'g: 0,18 [0,02; 0,35]	
MSQoL – Emotionale Verfassung, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	–	LSMD: 2,54 [-3,07; 8,15]; 0,3750; Hedges'g: 0,08 [-0,09; 0,24]	
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	LSMD: -2,39 [-5,04; 0,26]; 0,0769; Hedges'g: -0,25 [-0,52; 0,03]	LSMD: -1,92 [-3,79; -0,04]; 0,0449 ; Hedges'g: -0,17 [-0,34; 0,00]	
HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte	RR: 0,98 [0,62; 1,54]; 0,9265	–	

Endpunkt	Atogepant vs. Erenumab (Komparator 1) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Atogepant vs. Fremanezumab (Komparator 2) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit / Verträglichkeit			
UE	RR: 0,96 [0,69; 1,34]; 0,8138	RR: 0,94 [0,74; 1,19]; 0,5890	Ein größerer/ geringerer Schaden ist nicht belegt
SUE	RR: 3,81 [0,09; 164,68]; 0,4867	RR: 7,77 [0,57; 105,83]; 0,1241	
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 8,54 [0,17; 427,31]; 0,2826	RR: 1,42 [0,16; 12,97]; 0,7566	
EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Questionnaire Visuelle Analogskala; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Squares Mean Difference; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Mortalität

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

Morbidität

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

In Bezug auf die Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% zeigten sich in der Studie ELEVATE und der Meta-Analyse (ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS) im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Effekt mit deutlichem Vorteil für Atogepant. Zwischen der Intervention Atogepant und den Komparatoren Erenumab und Fremanezumab zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den genannten Endpunkten. Die gleichermaßen gute Wirksamkeit von Atogepant zeigte sich im Vergleich zu den beiden Komparatoren, die bei diesem Endpunkt einen beträchtlichem Zusatznutzen gegenüber Placebo (+ BSC) erzielt haben.

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

Fazit zur Morbidität

Hinsichtlich der Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat und dem patientenberichteten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist zwischen Atogepant und den Komparatoren Erenumab und Fremanezumab kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Die gleichermaßen gute Wirksamkeit von Atogepant zeigt sich in beiden indirekten Vergleichen.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (MSQoL v2.1) der Patienten zeigte sich in der Meta-Analyse ein signifikanter Effekt mit deutlichem Vorteil für Atogepant im Vergleich zu Placebo. Die statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch Atogepant bestätigte sich im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab. Hier wurden für die Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (MSQoL Subskalen – „Verhinderung der Rollenfunktion“ sowie „Einschränkung der Rollenfunktion“) signifikante Vorteile gegenüber Fremanezumab gezeigt.

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

Behandlung für den Endpunkt HIT-6. Dieser Vorteil zeigte sich qualitativ auch im indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Insgesamt zeigt sich in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität eine Überlegenheit von Atogepant gegenüber der ZVT. Gegenüber Fremanezumab ergibt sich in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität eine Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens von Atogepant, die auf statistisch signifikanten Vorteilen in Bezug auf zwei Subskalen des krankheitsspezifischen Messinstruments MSQoL v2.1 sowie der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) beruht. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass über mehrere Messinstrumente hinweg konsistent ein signifikanter Vorteil besteht. Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte dieser signifikante Unterschied im indirekten Vergleich zwischen der Intervention Atogepant und dem Komparator Fremanezumab, der bei diesem Endpunkt einen beträchtlichem Zusatznutzen gegenüber Placebo (+ BSC) erzielen konnte, einen deutlichen Vorteil. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber Erenumab bestätigten qualitativ den Vorteil für den Endpunkt HIT-6.

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

Sicherheit/Verträglichkeit

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

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

Fazit zur Verträglichkeit

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

Ergebnis zum Zusatznutzen in der Population B

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

Erenumab und Fremanezumab eingeflossen sind und die regelhaft zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

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

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Atogepant (Aquipta®) ist zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zugelassen. Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität) der Therapie ist bereits mit der Zulassung durch die EU-Kommission vom 11.08.2023 nachgewiesen.

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

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

Patientenpopulation

Laut Fachinformation ist Atogepant (Aquipta®) indiziert zur

„Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“ [2].

Im Rahmen der Beratung nach § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der G-BA in Abhängigkeit von der ZVT eine Aufteilung des Anwendungsgebietes in die beiden folgenden Teilpopulationen vorgenommen [3]:

- A. Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen (**Population A**).
- B. Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A [nur bei chronischer Migräne]) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen (**Population B**).

Population B umfasst Patienten, die **nicht** für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen. Für die Eignung einer klinischen Studie für die Bewertung des Zusatznutzens dieser Population ist es gemäß G-BA ausreichend, dass die eingeschlossenen Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese – beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen – nicht infrage kommen (**AMNOG-Population B**) [4]. Für das vorliegende Dossier wird hinsichtlich möglicher Vortherapien auf das Vorgehen aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet zurückgegriffen, um Konsistenz hinsichtlich der Definition der AMNOG-Population B über die Verfahren hinweg zu gewährleisten, den deutschen Versorgungsstandard der Population B bestmöglich abzubilden und um die für die Durchführung eines indirekten Vergleichs notwendige Ähnlichkeit der Populationen zu erreichen (Erläuterung im Abschnitt 4.2.2).

Tabelle 4-5: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz pro Population

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vorhandene Evidenz
Population A Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin (wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur bei chronischer Migräne) oder Erenumab	Keine Evidenz ^a
Population B Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.	Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab	Indirekter Vergleich gegenüber Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2)
a: Der Nachweis eines Zusatznutzens in Population A anhand der explizit für das AMNOG aufgesetzten direktvergleichenden, randomisierten Studie TEMPLE gegenüber dem Komparator Topiramate ist nach Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr möglich.		

Intervention

Als Intervention wurde Atogepant untersucht. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Standarddosierung 60 mg Atogepant (Aquipta®) einmal täglich als Filmtablette. Bei Patienten mit Einnahme von starken CYP3A-Inhibitoren oder starken Organo-Anion-Transporter Polypeptide (OATP)-Inhibitoren sowie bei Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz wird die Anwendung von Atogepant 10 mg empfohlen [2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch vom 10.04.2024 (Beratungsanforderung 2024-B-024) hat der G-BA folgende ZVT festgelegt [3]:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atogepant zur Migräne-Prophylaxe:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin (wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur bei chronischer Migräne) oder Erenumab
- B. Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

- Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atogepant zur Migräne-Prophylaxe:
– **Erenumab** oder **Fremanezumab** oder Galcanezumab

Wie in Modul 3 dargelegt, folgt AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) der vom G-BA festgelegten ZVT.

Für den Nachweis des Zusatznutzens liegt weder für Population A noch für Population B eine direkt vergleichende Studie gegenüber einer der ZVT-Optionen vor. AbbVie hat explizit für das AMNOG-Verfahren eine direktvergleichende RCT zum Vergleich von Atogepant gegenüber der vom G-BA in mehreren Beratungsgesprächen festgelegten ZVT Topiramate aufgesetzt (TEMPLE-Studie), um den Zusatznutzen von Atogepant in Population A nachweisen zu können [1]. Diese Studie ist jedoch nach dem Wegfall von Topiramate als mögliche ZVT-Option für die Nutzenbewertung nicht mehr relevant [3]. Auch ein indirekter Vergleich gegenüber Erenumab über den Brückenkompator Topiramate ist aufgrund der noch laufenden Studie nicht möglich.

Für die Population B ist die Durchführung indirekter Vergleiche gegenüber den ZVT-Optionen möglich. Nach Überprüfung der Machbarkeit wurden im vorliegenden Dossier Erenumab und Fremanezumab als gleichermaßen geeignete Komparatoren zur Durchführung von zwei indirekten Vergleichen identifiziert, wobei jeder der beiden Wirkstoffe aufgrund der vorhandenen Datenlage spezifische Vor- und Nachteile aufweist (zur Begründung siehe Abschnitt 4.3.2.1). Galcanezumab wurde aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit und der damit einhergehenden großen Unsicherheit nicht als geeigneter Komparator für einen indirekten Vergleich eingestuft.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Eine umfassende Auflistung sowie Angaben zur Patientenrelevanz und Validität, der im Rahmen des Dokuments betrachteten, patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientypen und Studiendauer

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) herangezogen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen gefordert [5] und auch im Rahmen der Nutzenbewertung akzeptiert [6-9].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann

beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Direkt vergleichende Evidenz

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der ZVT vergleichenden RCT durchgeführt. Dabei wurden die Patientenpopulationen A und B berücksichtigt (Tabelle 4-6). Studien, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-6 erfüllten, wurden eingeschlossen.

Tabelle 4-6: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens (Population A und B) – Suche nach direkt vergleichenden Studien

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1. Population	A) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen. Oder B) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen (AMNOG-Population B gemäß den Ausführungen in Abschnitt 4.2.2).	Population nicht wie definiert
2. Intervention	Anwendung laut Fachinformation: Orale Anwendung von 60 mg Atogepant (Aquipta®) 1× täglich	Intervention nicht wie definiert
3. Vergleichstherapie	A) Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum toxin Typ A oder Erenumab Oder B) Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab	Vergleichstherapie nicht wie definiert
4. Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit berichtet	
5. Studientyp	RCT	Keine RCT
6. Studiendauer	Studiendauer der relevanten vergleichenden Studienphase ≥ 12 Wochen	Studiendauer der relevanten vergleichenden Studienphase < 12 Wochen
7. Ergebnisdarstellung	Berichterstattung mit ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschrift oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister); Berücksichtigung von Meta-Analysen als primäre Veröffentlichung der Daten (Primärliteratur); Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Berichterstattung ohne ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag); Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur); Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch. <i>Sonderregel für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials): Treffer aus Registern, in denen eine separate Recherche durchgeführt wird (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP), werden ausgeschlossen</i>
EU-CTR: EU Clinical Trials Registry; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform		

Evidenz für indirekten Vergleich

Dem Ergebnis der Informationsbeschaffung vorweggreifend, werden im Folgenden die Ein- und Ausschlusskriterien für eine Informationsbeschaffung nach Studien, die für indirekte Vergleiche geeignet sind, dargestellt.

Indirekte Vergleiche sind für die Population A (Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen) nicht sinnvoll durchführbar, da die konventionellen Migräne-Prophylaktika seit vielen Jahren zugelassen und in der Praxis etabliert sind, sodass die zugehörigen Studien in einer anderen Versorgungsrealität durchgeführt wurden als die Atogepant-Studien. Für die Nutzenbewertung liegen bei den Studien der konventionellen Migräne-Prophylaktika zudem keine Auswertungen für die relevante Population A vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist daher für Population A nicht möglich.

Für die Population B stellt sich die Situation anders dar, da die CGRP-Antagonisten erst in den letzten Jahren auf den Markt eingeführt wurden. Für die jeweiligen Nutzenbewertungen wurden die Studien zur Herleitung eines Zusatznutzens für die Population B gemäß der AMNOG-

Population B Definition operationalisiert. Entsprechende Auswertungen für die AMNOG-Population B liegen in den Nutzenbewertungen von Erenumab (D-407), Galcanezumab (D-445) und Fremanezumab (D-460) vor und werden auf ihre Eignung für den indirekten Vergleich mit Atogepant geprüft. In allen drei Verfahren konnte ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Placebo (+ BSC) basierend auf den vorgelegten Teilpopulationen innerhalb der Studien abgeleitet werden. Als Brückenkompator kommt jeweils Placebo – einschließlich einer adäquaten Begleittherapie im Sinne einer Best Supportive Care (BSC) – infrage (zur Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.6). Nach § 6 Abs. 2a AM-NutzenV kann der Zusatznutzen gegenüber jeder der drei festgelegten ZVT-Optionen nachgewiesen werden.

Erenumab und Fremanezumab werden als geeignete Komparatoren für den indirekten Vergleich identifiziert

Erenumab und Fremanezumab kommen gleichermaßen als Komparatoren für einen indirekten Vergleich gegenüber Atogepant in Frage, wobei jeder der beiden Wirkstoffe als Komparator aufgrund der vorhandenen Datenlage spezifische Vor- und Nachteile im indirekten Vergleich aufweist (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Für den Komparator Erenumab (im Dossier als Komparator 1 bezeichnet) liegt mit der Studie LIBERTY eine Studie vor, die hinsichtlich Fragestellung und Design eine große Ähnlichkeit mit der Studie ELEVATE (Atogepant) aufweist und ebenfalls ausschließlich episodische Migränapatienten mit vorherigem Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika umfasst und sich daher für einen indirekten Vergleich besonders eignet. Zudem blockiert Erenumab – so wie Atogepant – auch den CGRP-Rezeptor.

Neben der Studie ELEVATE liegen für Atogepant die pivotalen Studien ADVANCE und PROGRESS vor, in die Patienten mit episodischer bzw. chronischer Migräne eingeschlossen wurden. Auch aus diesen Studien lassen sich Patienten der AMNOG-Population B (mit Versagen auf mindestens 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika) abgrenzen, allerdings machen sie nur einen vergleichsweise kleinen Anteil an der gesamten Studienpopulation aus (ADVANCE: ca. 5 %, PROGRESS: 15 %). In den vergangenen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet Migräne-Prophylaxe hat der G-BA nicht zwischen Patienten mit episodischer und chronischer Migräne differenziert. Dieses Vorgehen wird auch durch neue Untersuchungen unterstützt, die zeigen, dass sich die Wirksamkeit der CGRP-Antikörper und der Behandlungseffekt bei episodischen und chronischen Migräne-patienten nicht unterscheidet [10]. Die Berücksichtigung der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS führt zu einer umfangreichen Datenlage und weist hinsichtlich der erhobenen Endpunkte sowie der eingeschlossenen Population (EM- und CM-Patienten) eine größere Übereinstimmung mit der Studie FOCUS des Komparators Fremanezumab (im Dossier als Komparator 2 bezeichnet) auf. Aufgrund der breiten Datenbasis wird auch dieser indirekte Vergleich im Rahmen dieses Dokuments dargestellt.

Durch die indirekten Vergleiche mit Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) wird die größtmögliche Evidenz für den Nachweis des Zusatznutzens von Atogepant berücksichtigt und Patienten mit chronischer und episodischer Migräne einbezogen.

Um die Vollständigkeit des Studienpools zu prüfen, werden zusätzliche systematische Recherchen durchgeführt. Zur ausführlichen Begründung der Wahl des Komparators siehe Abschnitt 4.3.2.1.

Galcanezumab eignet sich nicht als Komparator für einen indirekten Vergleich

Für Galcanezumab lagen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch keine Ergebnisse der Studie CONQUER, einer Phase-IIIb-Studie, in der analog zur Atogepant-Studie ELEVATE Patienten mit Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika untersucht wurden, vor. Ergebnisse der Studie CONQUER sind zwar mittlerweile veröffentlicht [11, 12], die publizierten Daten entsprechen jedoch nicht den Vorgaben des G-BA für die frühe Nutzenbewertung und es liegen damit für die Studie keine Auswertungen zur AMNOG-Population B vor. Stattdessen wurden für die Nutzenbewertung lediglich teilweise sehr kleine Teilpopulationen der Zulassungsstudien herangezogen. In diesen Studien wurden zudem explizit Patienten ausgeschlossen, die ein fehlendes Ansprechen auf mindestens 3 Wirkstoffklassen prophylaktischer Migränebehandlungen aufgewiesen haben [13]. Limitierend für einen indirekten Vergleich ist zudem die geringe Endpunktverfügbarkeit (zur ausführlicheren Begründung siehe Abschnitt 4.3.2.1). Daher ist ein indirekter Vergleich mit Galcanezumab mit zu großer Unsicherheit behaftet. Galcanezumab wird dementsprechend nicht als geeigneter Komparator für einen indirekten Vergleich eingestuft.

In der Gesamtschau werden somit indirekte Vergleiche gegenüber den ZVT-Optionen (Erenumab und Fremanezumab) durchgeführt und in dem vorliegenden Dossier dargestellt, für die ein indirekter Vergleich auch sinnvoll möglich ist.

Studien, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-7 (Indirekter Vergleich für AMNOG-Population B) erfüllten, wurden eingeschlossen.

Tabelle 4-7: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs (AMNOG-Population B)

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1. Population	AMNOG-Population B: Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne- Prophylaxe infrage kommen (AMNOG-Population B gemäß den Ausführungen in Abschnitt 4.2.2)	Population nicht wie definiert
2. Intervention	Atogepant oder Erenumab oder Fremanezumab (Anwendung gemäß Fachinformation)	Intervention nicht wie definiert
3. Brückenkomparator	Placebo (+ BSC)	Vergleichstherapie nicht wie definiert
4. Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit berichtet	
5. Studientyp	RCT	Keine RCT
6. Studiendauer	Studiendauer der relevanten vergleichenden Studienphase ≥ 12 Wochen	Studiendauer der relevanten vergleichenden Studienphase < 12 Wochen
7. Ergebnisdarstellung	Berichterstattung mit ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschrift oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister); Berücksichtigung von Meta-Analysen als primäre Veröffentlichung der Daten (Primärliteratur); Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Berichterstattung ohne ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag); Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur); Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch <i>Sonderregel für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials): Treffer aus Registern, in denen eine separate Recherche durchgeführt wird (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP), werden ausgeschlossen</i>
BSC: Best Supportive Care; EU-CTR: EU Clinical Trials Registry; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform		

Population

Population A

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

Population B

Die Population B ist definiert als eine Patientenpopulation, die für eine Therapie mit einer konventionellen Migräne-Prophylaxe nicht infrage kommt. Gemäß den Ausführungen des G-BA ist es sachgerecht, dass Patienten in einer klinischen Studie dann Population B zugeordnet werden können, wenn sie zuvor auf **mindestens 2** medikamentöse Therapien (ZVT-Optionen für Population A) nicht angesprochen haben, diese nicht **vertragen** haben oder für diese nicht infrage kommen [4]. AbbVie sieht die Einschränkung der Population B auf diejenigen Patienten, die mit aktuellen ZVT-Optionen für Population A behandelt werden, als nicht sachgerecht an.

In den Nutzenbewertungsverfahren zu Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab wurde die relevante Teilpopulation seitens des G-BA definiert als Patienten, die auf mindestens 2 der folgenden Wirkstoffgruppen nicht ausreichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind: Metoprolol/Propranolol, Amitriptylin, Flunarizin, Topiramat, Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur bei chronischer Migräne) [6-8]. Die Operationalisierung erfolgte in den Dossiers zur Nutzenbewertung mit leichten Unterschieden, wurde aber jeweils vom G-BA als adäquate Annäherung an die geforderte Teilpopulation angesehen und jeweils herangezogen, um einen Zusatznutzen für Population B abzuleiten [7, 8]. Die Operationalisierung der relevanten Teilpopulation aus klinischen Studien (im Folgenden „**AMNOG-Population B**“) erfolgt für die Atogepant-Studien angelehnt an das Vorgehen in abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren, um die Konsistenz über die Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet zu gewährleisten, den deutschen Versorgungsstandard der Population B bestmöglich abzubilden und um die für den indirekten Vergleich notwendige Ähnlichkeit der Studien sicherzustellen.

Bei den Nutzenbewertungsverfahren zu Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden in Population B jegliche zum damaligen Zeitpunkt in der Migräne-Prophylaxe zugelassenen medikamentösen Therapien (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A [nur bei chronischer Migräne]) als mögliche Vortherapien berücksichtigt, während bei Atogepant Topiramat nicht mehr vom G-BA berücksichtigt wurde [3]. Der Ausschluss der Vorbehandlung mit Topiramat für die Definition der AMNOG-Population B ist aufgrund des immer noch relevanten Versorgungsanteils kritisch zu sehen. In allen zurückliegenden Verfahren in der Migräne-Prophylaxe – zuletzt in der Nutzenbewertung von Eptinezumab (2022) wurde Topiramat vom G-BA als Therapiestandard für die Population A angesehen und wird weiterhin in Leitlinien empfohlen [14, 15]. Die Gruppe, der mit Topiramat vorbehandelten Patienten, macht erwartungsgemäß weiterhin einen relevanten Anteil der Patienten der Population B aus. In einer Untersuchung von Patienten in Deutschland mit einer Erenumab-Therapie zeigte sich beispielsweise, dass ca. 80 % der Patienten mit Topiramat vorbehandelt waren und dies damit die häufigste Vortherapie darstellte [16]. Der hohe Versorgungsanteil wurde auch in einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung bestätigt [17]. Es ist nachvollziehbar, dass Topiramat nach Erscheinen des Rote Hand Briefs im November 2023 [18] im Versorgungsalltag vorsichtiger eingesetzt wird, in der 2024 aktualisierten deutschen Leitlinie wird es aber weiterhin – mit dem Hinweis auf notwendige Vorsichtsmaßnahmen – als wirksame Substanz mit hoher Evidenz empfohlen [14]. Somit stellt Topiramat aktuell eine realistische Vortherapie dar und die Berücksichtigung von Topiramat als eine mögliche Vortherapie innerhalb klinischer Studien bildet den aktuellen deutschen Versorgungskontext bestmöglich ab. Mit Topiramat vorbehandelte Patienten sind – unabhängig von der Festlegung der ZVT durch den G-BA für Population A – von der Zulassung von Atogepant umfasst und stellen damit eine für die Nutzenbewertung relevante Patientengruppe innerhalb der Population B dar. Neben Topiramat ist auch Valproinsäure nicht mehr als mögliche Vortherapie für die Population B vom G-BA benannt worden. Der Stellenwert von Valproinsäure zur Migräne-Prophylaxe ist in der Versorgung aufgrund der fehlenden Zulassung und des ungünstigen Nebenwirkungsprofils immer schon gering gewesen [14, 16, 19] und spielt auch als Vorbehandlung in der im Dossier

operationalisierten AMNOG-Population B kaum eine Rolle¹. Dennoch wurde auch Valproinsäure als mögliche Vortherapie angelehnt an vorherige Nutzenbewertungen weiterhin berücksichtigt.

Zusammenfassend ist daher – unabhängig von der Festlegung der ZVT in Population A – der Einschluss von Topiramamat, wie auch in den vorherigen Nutzenbewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet, als mögliche Vortherapie in Population B sachgerecht und folgerichtig. Für die Operationalisierung der Population B in klinischen Studien sollte daher weiterhin Topiramamat als eine der Optionen von mind. 2 Vortherapien berücksichtigt werden.

Nach 5. Kap. § 6 Abs. 5 der Verfo ist bei Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse auf eine Einheitlichkeit bei Bewertungsverfahren zu achten. Daher wird es aus Sicht von AbbVie als sachgerecht erachtet, die Definition der Patientenpopulation aus den zurückliegenden Bewertungen im Anwendungsgebiet auch für das vorliegende Verfahren anzuwenden, sodass der Zusatznutzen für Atogepant auf Basis dieser Definition der Patientenpopulation B untersucht wird. Die so operationalisierte Population wird im vorliegenden Dossier im Rahmen der Studienauswertung als „AMNOG-Population B“ benannt. Diese Definition hinsichtlich möglicher Vortherapien ist in der vorliegenden Datensituation auch eine notwendige Voraussetzung für die Durchführung der in Population B vorgelegten indirekten Vergleiche. Um für einen indirekten Vergleich eine vergleichbare und damit hinreichend ähnliche Patientenpopulation zu definieren, wurden daher bei der post hoc Bestimmung der AMNOG-Population B für Atogepant die analoge Operationalisierung verwendet – unter Berücksichtigung aller zum Zeitpunkt der vorangegangenen Nutzenbewertungen möglichen Vortherapien.

Intervention

Die relevante Intervention ist die Behandlung mit Atogepant. Die Art der Behandlung und die Dosierung von Atogepant mussten den Angaben in der Fachinformation von Aquipta[®] entsprechen [2].

Für die indirekten Vergleiche wurden Studien eingeschlossen, in denen mindestens in einem Studienarm die Behandlung mit Erenumab oder Fremanezumab erfolgte. Die Art der Behandlung und die Dosierung des Wirkstoffes mussten den Angaben der jeweiligen Fachinformation entsprechen [23, 24].

Vergleichstherapie / Brückenkomparator

Für die indirekten Vergleiche in Population B wurden placebokontrollierte Studien eingeschlossen, in denen BSC als Begleitbehandlung adäquat umgesetzt ist. Von den möglichen drei Komparatoren wurden Erenumab und Fremanezumab als geeignete Komparatoren für

¹ Patienten mit Valproinsäure-Vorbehandlung innerhalb der AMNOG-Population B (mITT) in den Studien ELEVATE (2,8 %), PROGRESS (2,6 %) und ADVANCE (2,3 %) [20-22]. Insgesamt ist aufgrund des geringen Anteils an Patienten nicht davon auszugehen, dass sich der Einschluss dieser Patienten auf die Ergebnisse auswirkt.

einen indirekten Vergleich identifiziert. Zur ausführlichen Begründung der Wahl des Komparators siehe oben und Abschnitt 4.3.2.1.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Atogepant werden patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Eine Studie musste mindestens einen Endpunkt untersuchen, der im Anwendungsgebiet von Atogepant als patientenrelevant angesehen wird, um in den Studienpool zur Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen zu werden.

Studiendesign und Studiendauer

Für die Nutzenbewertung von Atogepant wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien verwendet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen gefordert [5] und auch im Rahmen der Nutzenbewertung akzeptiert [6-9].

Ergebnisdarstellung

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

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden

(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Da in klinischen Studien in der Regel das Patientenkollektiv nicht in die Population A und B gemäß G-BA-Definition unterteilt werden, wurde eine gemeinsame Literaturrecherche für das gesamte Anwendungsgebiet vorgenommen. Anschließend wurde eine nach Teilpopulation getrennte Selektion der relevanten Studien vorgenommen.

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

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

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

Um die Recherche mit einer möglichst hohen Sensitivität durchzuführen, enthält die Suchstrategie nur Suchbegriffe für die Erkrankung und Intervention in Verbindung mit einem validierten RCT-Filter. Die verwendeten Suchstrategien sind für jede Datenbank detailliert beschrieben (Anhang 4-A). Die Suche wurde am 16.12.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Neben der systematischen Recherche in medizinischen Datenbanken wurde ebenfalls eine Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt. Es wurde eine gemeinsame Literaturrecherche für das gesamte Patientenkollektiv vorgenommen und anschließend eine nach Teilpopulation getrennte Selektion der relevanten Studien vorgenommen.

Studienregister

Die Suche erfolgt in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Registry (EU CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) und WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP). Die Suchstrategie wurde für alle Register separat entwickelt und es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen. Die Suche erfolgte am 17.12.2024. Der Überblick über die verwendeten Suchstrategien ist unter Anhang 4-B aufgeführt.

Studienergebnisdatenbanken

Die Suche erfolgte zusätzlich über das Clinical Data Search Portal der Europäischen Arzneimittelagentur (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie über das Arzneimittel-Informationssystem AMIce, welches zum 31.08.2020 das Arzneimittel-Informationssystem AMIS abgelöst hat. Die Suche wurde auf Einträge mit Ergebnisberichten zu Studien, die anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden eingeschränkt. Der Überblick über die verwendeten Suchstrategien ist unter Anhang 4-B aufgeführt. Die Suche erfolgte am 17.12.2024.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits über andere Rechenschritte identifiziert wurden und dient dazu, ggf. zusätzliche Daten/Auswertungen zu finden, die in anderen, öffentlich zugänglichen Quellen nicht abgebildet sind. Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind im Abschnitt 4.3.1.1.4 und 4.3.2.1.1.4 dargestellt. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie fand nicht statt. Die Suche erfolgte am 17.12.2024.

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die in den medizinischen Datenbanken gefundenen Treffer wurden nach der Entfernung von Dubletten durch Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-6, Tabelle 4-7) selektiert.

Zunächst wurde ein Titel-/Abstract-Screening durchgeführt. Gleichzeitig wurden in diesem Schritt auch Ergebnisse ausgeschlossen, wenn z. B. über die Art der Veröffentlichung deutlich erkennbar war, dass es sich um Abstracts oder Reviews und nicht um die Vollpublikation einer Studie handelte. Publikationen, bei denen anhand des Titels und des Abstracts keine eindeutige Relevanzbeurteilung möglich war, wurden im Volltext gesichtet. Studien, die durch die Sichtung des Volltextes ausgeschlossen wurde, wurden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert.

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

Studienregister

Die Auswahl der einzubeziehenden Treffer aus der Suche in den Studienregistern erfolgte getrennt für jedes Studienregister anhand der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-6, Tabelle 4-7). Die Selektion wurde anhand der im Studienregister hinterlegten Informationen getroffen. Gründe für den Ausschluss von Studien aus der Suche in Studienregistern sind in Anhang 4-D dokumentiert.

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

Studienergebnisdatenbanken

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

G-BA-Website

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und
--

zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

In Übereinstimmung mit der oben beschriebenen Methodik wurde die Beschreibung und Bewertung der Verzerrungsaspekte und des -potenzials der in diesem Dossier dargestellten Studien vorgenommen und in Anhang 4-F dokumentiert. Details zur jeweiligen Bewertung der einzelnen Verzerrungsaspekte für jeden Endpunkt sind ebenfalls in Anhang 4-F abgelegt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für die Nutzenbewertung von Atogepant werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien herangezogen. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt somit entsprechend der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements, inklusive Flow-Chart. Die entsprechende Dokumentation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1 und in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

(Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien ADVANCE, PROGRESS und ELEVATE werden die untenstehenden demografischen und Migräne-spezifischen Baseline-Charakteristika dargestellt. Die Darstellung erfolgt für die AMNOG-Population B in Abschnitt 4.3.2.1.2. Sofern diese Patientencharakteristika auch für die in den indirekten Vergleich eingeschlossene Studie (LIBERTY oder FOCUS) vorliegen, werden sie auch für diese entsprechend dargestellt.

- Demografische Baseline-Werte
 - Alter
 - Geschlecht
 - Geografische-Region
 - Abstammung
- Krankheitsspezifische Merkmale
 - Migräne-Subtyp
 - Krankheitsdauer
 - Anzahl der Migränetage
 - Anzahl der Kopfschmerztag
 - Migräne Diagnose
- Migräne-Vortherapie/Therapie
 - Anzahl der fehlgeschlagenen Behandlungen mit konventioneller Migräne-Prophylaxe
 - Anzahl der Tage mit Gebrauch von Akutmedikation
 - Medikamente zur Migräne-Prophylaxe in der Vergangenheit

- Akute medikamentöse Therapie
- Studie
 - Therapieabbruch

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Der Nutzen bzw. Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) „ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [25]. Die folgende Auflistung zeigt, die im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung berücksichtigten, patientenrelevanten Endpunkte, die im Indikationsgebiet regelhaft für die Ableitung des Zusatznutzens betrachtet werden und für die Daten im indirekten Vergleich vorlagen. Informationen zur Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte werden im Folgenden dargestellt. Alle Auswertungen beziehen sich jeweils auf den 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum. Ausgehend von den patientenrelevanten Endpunkten, die in der Studie ELEVATE und in den Studien ADVANCE und PROGRESS erhoben wurden und die regelhaft zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, wird ein adjustierter indirekter Vergleich für folgende Endpunkte dargestellt.

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
 - Migränetage
 - Anzahl der Migränetage/Monat
 - Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$
 - Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$
 - Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100%
 - EQ-5D VAS
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - MSQoL v2.1
 - MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion
 - MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion
 - MSQoL – Emotionale Verfassung
 - Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (mittels HIT-6)
 - HIT-6
 - HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte
- **Sicherheit/Verträglichkeit**
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis (UE)

- Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)
- Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte

Zusätzlich zu den hier aufgeführten Endpunkten wurden in den Atogepant-Studien weitere patientenrelevante Endpunkte erhoben (z. B. Patient global Impression of Change [PGIC]), Reduktion des Gebrauches an akuter Migränemedikation), die im vorliegenden Dossier nicht dargestellt werden, da entsprechende Daten im indirekten Vergleich für die Komparator-Studien nicht für die bewertungsrelevante AMNOG-Population B vorliegen oder die Endpunkte nicht regelhaft für eine Nutzenbewertung herangezogen werden. Auch hinsichtlich der jeweils gewählten Operationalisierung war die Datenverfügbarkeit für die Fragestellung des indirekten Vergleichs ausschlaggebend.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtmortalität

Eine Verlängerung oder Verkürzung des Überlebens, dargestellt im Endpunkt Gesamtmortalität, ist für die Bewertung des Zusatznutzens von neuen Arzneimitteln grundsätzlich relevant. Für Patienten, die mit Atogepant oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, wird jedoch keine Verlängerung oder Verkürzung des Überlebens erwartet. Aus diesem Grund ist der Endpunkt „Gesamtüberleben“ in Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als eigenständiger Endpunkt prädefiniert, sondern wird zur Darstellung im Nutzendossier im Rahmen der Sicherheitsauswertungen als SUE mit Todesfolge erfasst.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Migränetag

Operationalisierung

Die in den Studien verwendete Definition der Migränekopfschmerzen entspricht bezüglich der Schmerzcharakteristika und Begleitsymptomatik den Kriterien der Definition von Migräne der Leitlinie der International Headache Society (IHS) [26].

Ein Migränetag ist definiert als jeder Kalendertag, an dem gemäß dem elektronischen Patiententagebuch (eDiary) ein Kopfschmerz auftritt, der die Kriterien A, B und C erfüllt ODER die Kriterien D und E, wie unten aufgeführt. Kalendertage beginnen um Mitternacht und dauern bis 23:59 Uhr.

A. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:

- Einseitige Lokalisation
- Pulsierender Charakter
- Mittlere oder starke Schmerzintensität
- Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung

B. Mindestens einer der folgenden Punkte besteht während des Kopfschmerzes:

- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Photophobie und Phonophobie
- Typische Aura (d. h. visuell, sensorisch oder sprachlich) begleitend oder innerhalb von 60 Minuten vor Beginn der Kopfschmerzen

C. Dauer des Kopfschmerzes von 2 Stunden oder länger an einem Kalendertag, es sei denn, ein akutes, migränespezifisches Medikament (d. h. ein Triptan oder ein Ergot-Derivat) wurde nach Beginn der Kopfschmerzen eingenommen; in diesem Fall wird keine Mindestdauer angegeben

ODER

D. Jeder Kopfschmerz, der ein Kriterium aus (1) und mindestens ein Kriterium aus (2) erfüllt ODER der mindestens zwei Kriterien aus (1) und kein Kriterium aus (2) erfüllt.

1) Kopfschmerzcharakteristika:

- i. Einseitige Lokalisation
- ii. Pulsierender Charakter
- iii. Mittlere oder starke Schmerzintensität
- iv. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung

2) Symptome:

- i. Übelkeit und/oder Erbrechen
- ii. Photophobie und Phonophobie
- iii. Typische Aura (d. h. visuell, sensorisch oder sprachlich) begleitend oder innerhalb von 60 Minuten vor Beginn der Kopfschmerzen

E. Dauer des Kopfschmerzes von 2 Stunden oder länger an einem Kalendertag, es sei denn, ein akutes, migränespezifisches Medikament (d. h. ein Triptan oder ein Dopaminagonist) wurde nach Beginn der Kopfschmerzen eingenommen; in diesem Fall wird keine Mindestdauer angegeben.

Die Teilnehmer haben täglich ein elektronisches Patiententagebuch verwendet, um die tägliche Gesamtdauer der Kopfschmerzen, die Kopfschmerzcharakteristika, die Begleitsymptome, die schlimmste Schmerzstärke und den akuten Medikamentenverbrauch sowohl in der Screening-/Baseline-Phase als auch in der doppelblinden Behandlungsphase zu erfassen.

Für den Endpunkt Migränetage pro Monat wird die Veränderung über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline dargestellt. Zusätzlich werden Responder-Analysen herangezogen, welche eine Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und um 100% im Vergleich zur Baseline, gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum, zeigen. Um für den indirekten Vergleich gegenüber Erenumab eine vergleichbare

Operationalisierung zu erhalten, wurden post hoc weitere Analysen berechnet (Veränderung in Wochen 9 bis 12 gegenüber dem Baselinewert, siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2).

Patientenrelevanz

Die Reduktion der Migräneattacke pro Monat ist ein wichtiges Behandlungsziel in der Migräne-Prophylaxe und ein patientenrelevanter Endpunkt. Der G-BA hat in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren den Endpunkt als patientenrelevant anerkannt [27, 28]. Die Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ ist ebenfalls ein klinischer Endpunkt, der etabliert ist, um die Wirksamkeit einer Migräne-Prophylaxe zu bewerten [14]. Des Weiteren wird auch eine Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ und 100% vom G-BA als patientenrelevant erachtet und in den zurückliegenden Beschlüssen dargestellt [28].

Dargestellte Auswertungen

Im Rahmen dieses Dossiers wurde der Endpunkt Migränetage basierend auf den für die bewertungsrelevante Population zur Verfügung stehenden Ergebnissen folgendermaßen ausgewertet:

Komparator 1 (Atogepant vs. Erenumab):

- Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung in den Wochen 9 bis 12 gegenüber dem Baselinewert
- Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ in den Wochen 9 bis 12
- Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ in den Wochen 9 bis 12
- Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100% in den Wochen 9 bis 12

Komparator 2 (Atogepant vs. Fremanezumab):

- Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum
- Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum
- Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100% gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der EQ-5D-5L ist ein generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität [29]. Der EQ-5D-5L besteht aus zwei Komponenten - dem deskriptiven System des EQ-5D und der visuellen Analogskala (VAS), welche den Gesundheitszustand erfasst.

Das deskriptive System umfasst 5 Dimensionen:

- Mobilität

- Selbstversorgung
- übliche Aktivitäten
- Schmerzen/Beschwerden
- Angst/Depression

Die Patienten geben ihren Gesundheitszustand durch Ankreuzen der am besten zutreffenden Aussage in jeder der 5 Dimensionen an. Die Bewertungsskala des EQ-5D-Beschreibungssystems reicht in der Regel von 0 (tot) bis 100 (völlige Gesundheit). Die Patienten zeichnen ihr Aktivitätsniveau, Aktivitätseinschränkung und EQ-5D-5L im eDiary (mit Ausnahme der Visite 8/Woche 16 welche per eTablet erfasst wurde) während des doppelblinden Behandlungszeitraums und des Sicherheitsnachbeobachtungszeitraums auf.

Die VAS erfasst den selbst eingeschätzten Gesundheitszustand der Befragten auf einer vertikalen, visuellen Analogskala, deren Bewertungsbereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) reicht.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS wurde vom G-BA bereits in vielen Verfahren als patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustandes anerkannt [7, 8, 30].

Dargestellte Auswertungen

Im Rahmen dieses Dossiers wurde basierend auf den für die bewertungsrelevante Population im indirekten Vergleich zur Verfügung stehenden Ergebnissen der Endpunkt EQ-5D VAS folgendermaßen ausgewertet:

- EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)

Operationalisierung

Der Headache Impact Test (HIT-6) besteht aus 6 Items, welche die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf die Leistungsfähigkeit der Patienten im Beruf/Schule, zu Hause und in sozialen Situationen erfasst. Die Fragen werden von den Patienten, basierend auf den letzten 4 Wochen, beantwortet. Die Ausprägung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz wird anhand einer 5-Punkte-Skala erhoben, die von "nie" bis "immer" reicht (6 = nie; 8 = selten, 10 = manchmal, 11 = sehr oft; 13 = immer). Der HIT-6-Total-Score, der zwischen 36 und 78 liegt, ergibt sich aus der Summe der Antworten, denen jeweils eine Punktzahl zwischen 6 (nie) und 13 (immer) zugeordnet wurde. Ein hoher HIT-6-Total-Score entspricht demnach einer hohen allgemeinen Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz. Bei einem niedrigen HIT-6-Total-Score ist die Lebensqualität durch die Migräne nicht nennenswert eingeschränkt. Der HIT-6 ist ein validiertes Instrument, dessen Reliabilität und Validität in verschiedenen Studien gezeigt wurde [31-33]. Die Patienten zeichnen ihre Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz

bei einer Visite per eTablet während des doppelblinden Behandlungszeitraums und des Sicherheitsnachbeobachtungszeitraums (bei der Studie ADVANCE nur während des Behandlungszeitraums) auf.

In den Studien ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS, LIBERTY und FOCUS wurde der HIT-6-Total-Score als Endpunkt zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet.

Patientenrelevanz

Der HIT-6 ist ein validiertes, patientenberichtetes Instrument, das die Auswirkungen der Kopfschmerzen auf die Leistungsfähigkeit der Patienten direkt misst. In vorherigen Verfahren wurde der HIT-6 bereits vom G-BA als validierter, patientenrelevanter Endpunkt zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt und für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen [34]. Auch im Beratungsgespräch zu Atogepant benannte der G-BA den HIT-6 als geeignetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Migräne-Prophylaxe und sieht den Endpunkt als patientenrelevant an [3].

Dargestellte Auswertungen

Im Rahmen dieses Dossiers wurde der Endpunkt HIT-6 basierend auf den für die bewertungsrelevante Population zur Verfügung stehenden Ergebnissen wie folgt ausgewertet:

- HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert
- HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert

MSQoL v2.1

Operationalisierung

Der MSQoL v2.1 ist ein patientenberichteter Fragebogen und erfasst die Auswirkungen der Migräne auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Der validierte krankheitsspezifische Fragebogen setzt sich aus 14 Fragen zur Funktionsfähigkeit bei täglichen, sozialen und arbeitsbezogenen Aktivitäten (7 Items), zur Verhinderung alltäglicher, sozialen und arbeitsbezogenen Aktivitäten (4 Items) und zu Emotionen im Zusammenhang mit Migräne (3 Items) zusammen.

Die Patienten beantworten die Items auf einer 6-stufigen Skala, die von "nie" bis "immer" reicht. Für jeden Bereich des MSQoL v2.1 wird zunächst ein Rohwert für die Dimension als Summe der Item-Antworten berechnet. Der Rohwert für jeden Bereich wird dann in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt, wobei höhere Werte eine geringere Auswirkung der Migräne anzeigen. Je höher der Wert des MSQoL v2.1 ist, desto weniger ist die Lebensqualität der Patienten durch die Migräne eingeschränkt. Die Patienten zeichnen ihr Aktivitätsniveau und Aktivitätseinschränkung im eDiary oder bei einer Visite per eTablet während des doppelblinden Behandlungszeitraums und des Sicherheitsnachbeobachtungszeitraums auf.

In den Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS und FOCUS wurde der MSQoL v2.1

als Endpunkt zur Bewertung der gesundheitsgezogenen Lebensqualität verwendet.

Patientenrelevanz

Der MSQoL v2.1 ist ein etabliertes Messinstrument, der in der Klinik häufig in Kopfschmerz- und Migränestudien verwendet wird [35-37] und der vom G-BA bereits in vorherigen Nutzenbewertungen als patientenrelevant anerkannt wurde [6, 7, 27, 38]. In den Leitlinien wird der Migräne-spezifische Fragebogen zur gesundheitsgezogenen Lebensqualität (MSQoL v2.1) als einer der am häufigsten verwendeten migränespezifischen Fragebögen in Interventionsstudien zur Migräne hervorgehoben, der nachweislich in der Lage ist, klinische Veränderungen zu prophylaktischen und symptomatischen Medikamenten zu erfassen [39]. Auch im Beratungsgespräch zu Atogepant benannte der G-BA den MSQoL v2.1 als geeignetes krankheitsspezifisches Instrument innerhalb der Migräne-Prophylaxe und sieht den Endpunkt als patientenrelevant an [40].

Dargestellte Auswertungen

Im Rahmen dieses Dossiers wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des MSQoL v2.1 basierend auf den für die bewertungsrelevante Population zur Verfügung stehenden Ergebnissen wie folgt ausgewertet:

- MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert
- MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert
- MSQoL – Emotionale Verfassung, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert

4.2.5.2.2.4 Sicherheit/Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Alle UE wurden von Beginn der ersten Studienmedikation bis zum Studienende (30 Tage nach der letzten Dosis der doppelblinden Studienintervention oder nach Visite 8 je nachdem, welcher Zeitpunkt später liegt) erhoben. Für jedes UE musste der Prüfarzt den Schweregrad (z. B. SUE), den kausalen Zusammenhang mit der Studienintervention, das Start- und Enddatum und alle Maßnahmen in Bezug auf die Studienintervention dokumentieren sowie alle anderen Behandlungsmaßnahmen angeben, die aufgrund der UE ergriffen wurden. Als Sicherheitspopulation wurden alle Studienteilnehmer eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Bei Ereignissen, bei denen das Datum des Beginns mit dem Datum des Beginns der Studienintervention übereinstimmte, wurde davon ausgegangen, dass es sich um eine behandlungsrelevante Situation handelte. Ein UE, welches mehr als 30 Tage nach der letzten Dosis der doppelblinden Studienintervention oder nach Visite 8 auftrat, wurde nicht als UE gezählt.

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse, insbesondere schwere und schwerwiegende Ereignisse, sind für Patienten häufig unmittelbar wahrnehmbar und geben Aufschluss über die Verträglichkeit der Therapie. Gemäß der AM-NutzenV ist die Verringerung von Nebenwirkungen ein wesentlicher patientenrelevanter Aspekt zur Bewertung des Zusatznutzens [25].

Dargestellte Auswertungen

Im vorliegenden Dossier werden basierend auf den für die bewertungsrelevante Population zur Verfügung stehenden Ergebnissen die folgenden Gesamtraten unerwünschter Ereignisse dargestellt:

- Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis (UE) über den gesamten Studienverlauf
- Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) über den gesamten Studienverlauf
- Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte über den gesamten Studienverlauf

Eine Auswahl und Berücksichtigung spezifischer unerwünschter Ereignisse ist basierend auf den unvollständigen zur Verfügung stehenden Ergebnissen für die Komparatorstudien im indirekten Vergleich nicht möglich. Auf eine Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PTs] nach MedDRA) für die Atogepant-Studien wird verzichtet, da diese keine Ergebnisse im Vergleich zur aktuellen ZVT des G-BA liefern.

4.2.5.2.2.5 Statistische Methoden

Alle Auswertungen folgen grundsätzlich dem im CSR bzw. im SAP der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS dargestellten Vorgehen. Abweichungen von diesem Vorgehen sind im Rahmen dieses Dokuments möglich, um ggf. Auswertungen und Operationalisierungen im Zusammenhang mit dem indirekten Vergleich aneinander anzupassen oder Effektmaße nachträglich zu berechnen.

Für binäre Endpunkte werden für die Behandlungs- und Kontrollgruppe jeweils die absoluten und prozentualen Ereigniszahlen und absolute Gruppengrößen angegeben. Als Effektschätzer werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) berichtet. Für alle Wirksamkeitsendpunkte wird das OR inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierendem p-Wert gemäß des im SAP a priori definierten Vorgehens entweder mittels eines generalisierten linearen gemischten Modells („generalised linear mixed model“ [GLMM]) für wiederholte Messungen oder eines logistischen Regressionsmodells bestimmt. Das GLMM wird dann eingesetzt, wenn es sich um eine Auswertung von binären Daten mit mehreren post-Baseline „Assessments“ handelt. Bei der Verwendung eines GLMMs für wiederholte Messungen wird ein logit-link genutzt und regelhaft der Baselinewert des untersuchten Endpunktes als Kovariate, die Behandlungsgruppe, die Visite und studienspezifische Stratifizierungsvariable als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert des untersuchten Endpunktes und Visite verwendet. Weiter geht der Patient als zufälliger Effekt ein und es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Es gibt Fälle, in denen das GLMM auch mit verschiedenen

weiteren Kovarianzstrukturen nicht konvergiert. In diesem Fall wird auf ein logistisches Modell zurückgegriffen. Für binäre Daten bei denen nur ein post-Baselinerwert vorliegt oder die Response gemittelt über den gesamten 12-wöchigen Behandlungszeitraum betrachtet wird, wird ebenfalls auf die logistische Regression zurückgegriffen. Bei der Verwendung eines logistischen Regressionsmodells wird der Baselinewert des untersuchten Endpunktes, die Behandlungsgruppe und studienspezifische Stratifizierungsvariable als erklärende Variable verwendet. Im Falle von geringen Ereigniszahlen bzw. separierten Daten wird bei der logistischen Regression eine Firth-Korrektur angewandt. Für alle Sicherheitsendpunkte wird das OR anhand einer 2x2-Tabelle und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte basierend auf einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte werden RR und RD anhand einer 2x2-Tabelle und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Um das RR und OR für Studien mit Nullzellen bei der Berechnung anhand einer 2x2-Tabelle bestimmen zu können, wird eine Nullzellenkorrektur angewendet, indem der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit der entsprechenden 2x2-Tabelle hinzugefügt wurde. Die RD wird nicht korrigiert. Im Falle von mehreren Studien wird für jeden der drei Effektschätzer eine separate Meta-Analyse und anschließend ein indirekter Vergleich durchgeführt.

Für die kontinuierlichen Endpunkte werden für die Behandlungs- und Kontrollgruppe jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen zu Baseline sowie aus einem Mixed effect Model für wiederholte Messungen („mixed model repeated measure“ [MMRM]) geschätzte Mittelwerte (LS Mean) inklusive 95 %-Konfidenzintervall der Veränderung gegenüber Baseline angegeben. Als Effektschätzer wird die Mittelwertdifferenz (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert mittels des MMRMs berechnet. Dabei wird regelhaft der Baselinewert des untersuchten Endpunktes als Kovariate, die Behandlungsgruppe, die Visite und studienspezifische Stratifizierungsvariablen als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert des untersuchten Endpunktes und Visite verwendet. Zudem wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Die LSMD werden metaanalytisch für die Studien zusammengefasst. Für den indirekten Vergleich wird zusätzlich das Hedges'g inkl. 95 %-Konfidenzintervall berechnet.

Als studienspezifische Stratifizierungsvariablen wurden folgende verwendet:

- ELEVATE: Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2), die Anzahl an Migränetagen zur Screening/Baseline-Periode (4 bis < 8 und ≥ 8) (entfällt für Endpunkte, bei denen der Baselinewert der Migränetage bereits als Kovariate im Modell abgebildet ist)⁶
- ADVANCE: Keine⁷

⁶ Laut SAP war „Region“ ebenfalls als Stratifizierungsvariable vorgesehen. Für alle Subgruppen- bzw. Subpopulationsauswertungen wurde nach Finalisierung des SAP entschieden, dass dieser aus den Auswertungsmodellen entfällt (siehe Abschnitt 9.6.2 im CSR von ELEVATE [41]).

⁷ Laut Protokoll war „Grundlage der vorherigen Exposition (ja/nein) gegenüber einem Migräne-Prophylaktika mit nachgewiesener Wirksamkeit“ ebenfalls als Stratifizierungsvariable vorgesehen. Diese entfällt jedoch, da die AMNOG-Population B nur Patienten mit vorheriger Exposition enthält.

- **PROGRESS: Region, Medikamentenübergebrauch⁸**

Der Umgang mit fehlenden Werten folgt grundsätzlich dem SAP, im Rahmen dieses Dossiers kann aber, falls notwendig, von dieser Präspezifizierung abgewichen werden, z. B. bei post hoc berechneten Effektmaßen.

Bei binären Wirksamkeitsendpunkten, die sich gemittelt auf den gesamten Behandlungszeitraum beziehen (z. B. Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 50 % gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum) sind fehlende Werte auf Grund der Definition der verwendeten Population (siehe Abschnitt „Ausgewertete Population“) nicht möglich. Bei binären Wirksamkeitsendpunkten, die sich nicht gemittelt auf den gesamten Behandlungszeitraum beziehen (z. B. Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 50 % in den Wochen 9 bis 12), werden fehlende Werte für Schätzungen aus einem GLMM über dieses adressiert, bei Schätzungen aus einem logistischen Modell werden nur beobachtete Werte verwendet. Bei Schätzungen der Effekte über eine 2x2-Tafel werden fehlende Werte als Non-Responder imputiert (Non-Responder Imputation [NRI]).

Fehlende Werte bei kontinuierlichen Endpunkten werden über die Verwendung des MMRMs adressiert.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird für binäre Daten auf das RR und für kontinuierliche Daten auf die LSMD zurückgegriffen.

Ausgewertete Population

In den Studienprotokollen zu ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS sind folgende für dieses Dossier relevante Analysepopulation präspezifiziert:

- **Intention-to-Treat Population:** Diese Population beinhaltet alle randomisierten Patienten. Die Patienten wurden entsprechend der randomisierten Studienintervention zusammengefasst.
- **Safety Population (SAF):** Die Sicherheitspopulation umfasst alle behandelten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben. Die Teilnehmer werden nach der Studienintervention zusammengefasst, die sie tatsächlich erhalten haben.
- **Modified Intention-to-Treat Population (mITT):** Diese Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben, und für eine auswertbare Baseline-Periode und für mindestens einen auswertbaren vierwöchigen Zeitraum nach Baseline (Wochen 1 bis 4, 5 bis 8 und 9 bis 12) während des doppelblinden Behandlungszeitraums eDiary-Einträgen aufweisen. Die Patienten wurden entsprechend der randomisierten Studienintervention zusammengefasst.

⁸ Laut Protokoll war „Einnahme von Migräne-Prophylaktika mit nachgewiesener Wirksamkeit“ ebenfalls als Stratifizierungsvariable vorgesehen. Diese entfällt jedoch, da die AMNOG-Population B nur Patienten mit vorheriger Exposition enthält.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde folgende Analysepopulation post hoc definiert:

- **AMNOG-Population B:** Diese Population beinhaltet Patienten mit mindestens 4 Migränetagen, die auf mindestens 2 der folgenden medikamentösen Therapien/ Arzneimittelklassen (Betablocker [Metoprolol ODER Propranolol], Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium-Botulinumtoxin Typ A [nur bei chronischer Migräne], Valproinsäure) nicht ansprechen, dafür nicht geeignet sind oder sie nicht vertragen. In Fällen, in denen Patienten nicht geeignet sind [z. B. aufgrund von Kontraindikationen], muss dies dokumentiert und begründet werden).

Die Sicherheitsanalysen wurden wie a priori in den Studiendokumenten geplant auf der Grundlage der Sicherheitspopulation (SAF) in der AMNOG-Population B durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalysen sowie die Charakterisierung der Studienpopulation wurden wie a priori in den Studiendokumenten geplant auf der Grundlage der mITT-Population der AMNOG-Population B durchgeführt.

Datenschnitte und Analysezeitpunkte

In den Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS gab es eine vierwöchige Screeningphase, eine 12-wöchige Behandlungsphase und ein vier-wöchiges Follow-up. Es wurde keine Interimsanalyse durchgeführt und die Datenauswertung des primären Endpunkts fand nach Woche 12 statt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁹ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

⁹ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁰ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{11,9} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant gegenüber Erenumab wurde eine relevante RCT eingeschlossen (ELEVATE vs. LIBERTY), eine Meta-Analyse entfällt daher¹².

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

Für den im Abschnitt 4.3.2.1 dargestellten adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant versus Fremanezumab werden die Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS metaanalytisch zusammengefasst. Daraus resultiert eine Population, die analog zur Fremanezumab Studie (FOCUS) sowohl Patienten mit episodischer Migräne (ADVANCE + ELEVATE) als auch mit chronischer Migräne (PROGRESS) enthält. In allen drei Studien wurde die AMNOG-Population B für die Darstellung in diesem Nutzendossier

¹⁰ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹¹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

¹² Eine Meta-Analyse wurde ergänzend für die Sensitivitätsanalyse für ELEVATE/ADVANCE vs. LIBERTY durchgeführt, um darzulegen, dass die Nichtberücksichtigung der kleinen Teilpopulation der Studie ADVANCE und damit die Beschränkung des Studienpools auf diejenige Studie mit der größtmöglichen Ähnlichkeit (ELEVATE) keinen Einfluss auf das Ergebnis hat (siehe Anhang 4-G1). Die angewandte Methodik der Meta-Analyse entspricht der für Komparator 2 beschriebenen.

post hoc ausgewertet [20-22]. Eine Meta-Analyse dient der quantitativen Zusammenfassung der Ergebnisse von zwei oder mehr Studien mit verwandter Fragestellung, um die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien zu erhöhen und um die größtmögliche Ähnlichkeit der untersuchten Population im indirekten Vergleich zu erzielen. Bei ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS handelt es sich um multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die drei Studien stimmen hinsichtlich ihrer zentralen Ein- und Ausschlusskriterien überein (siehe Abschnitt 4.3.2.1). Eingeschlossen wurden Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Basierend auf dieser Ähnlichkeit ist eine metaanalytische Zusammenfassung im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber Fremanezumab für die Nutzenbewertung sinnvoll. Die bewertungsrelevante AMNOG-Population B wurde post hoc identifiziert und ausgewertet.

Voraussetzung für die methodische Validität von Meta-Analysen ist eine ausreichende Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich des Designs, der verwendeten Methodik und der Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte aus den jeweiligen Einzelstudien. Je nach Endpunkt werden in der Meta-Analyse Effektschätzer für binäre oder stetige Daten zusammengefasst.

Da für die Meta-Analyse drei Studien vorliegen und diese eine hinreichende Ähnlichkeit aufweisen, wird die Analyse für binäre und kontinuierliche Endpunkte auf Basis eines frequentistischen Modells mit festen Effekten durchgeführt. Die Meta-Analyse wurde mittels der Inversen-Varianz-Methode berechnet. Das Vorliegen von Heterogenität wurde mittels Q-Test überprüft ($p < 0,05$ deutet auf eine vorliegende Heterogenität hin) und bei der Interpretation und Analyse der Ergebnisse entsprechend berücksichtigt. Ergänzend werden die Heterogenitätsmaße I^2 und τ^2 dargestellt. Das τ^2 wurde basierend auf der Paule-Mandel-Methode berechnet. Die Meta-Analyse wurde der Methodik des IQWiG Methodenpapiers 7.0 folgend durchgeführt [42].

Von einer metaanalytischen Zusammenfassung der beiden ausgewählten Komparatoren wird aus inhaltlichen Gründen abgesehen (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Alle in diesem Abschnitt beschriebenen Auswertungen wurden mit der Statistiksoftware R (Version 4.3.1) durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Direkter Vergleich

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine direktvergleichende Evidenz gegenüber der ZVT des G-BA identifiziert, sodass dieser Abschnitt entfällt.

Indirekter Vergleich

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

Für die Studie LIBERTY liegen keine veröffentlichten Sensitivitätsanalysen für die bewertungsrelevante Population B vor.

Um die Unsicherheit bezüglich der Auswirkungen des Einschlusses der relevanten Patienten aus der ADVANCE-Studie im indirekten Vergleich gegenüber Erenumab zu adressieren (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.2.1), wurde im Sinne einer Sensitivitätsanalyse soweit möglich eine Meta-Analyse von ELEVATE und ADVANCE durchgeführt (Anhang 4-G1). Die angewandte Methodik der Meta-Analyse ist dabei gleich zu der in 4.2.5.3 zu Komparator 2 beschriebenen.

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

Für die Studie FOCUS liegen keine veröffentlichten Sensitivitätsanalysen für die bewertungsrelevante Population B vor. Für den indirekten Vergleich von Atogepant gegen Fremanezumab wurden daher keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Direkter Vergleich

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine direktvergleichende Evidenz gegenüber der ZVT des G-BA identifiziert, sodass dieser Abschnitt entfällt.

Indirekter Vergleich

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

Im Rahmen des indirekten Vergleichs konnte keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, da für die Studie LIBERTY nur die Ergebnisse dargestellt wurden, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal vorlag und mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorlag [43, 44]. Insgesamt wurden dabei für die betrachteten Subgruppenmerkmale innerhalb der LIBERTY-Studie keine statistisch signifikanten Interaktionen beobachtet [43], sodass keine detaillierten Subgruppenergebnisse für einen möglichen indirekten Vergleich gegenüber Atogepant vorliegen. Daher wurde auch für die Studie ELEVATE auf die Durchführung von Subgruppenanalysen in der AMNOG-Population B verzichtet.

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

Im Rahmen des indirekten Vergleichs konnte keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, da die Subgruppenanalysen der Studie FOCUS vom IQWiG als „nicht verwertbar“ eingestuft wurde [45]. Da somit die Darstellung von Subgruppenanalysen im indirekten Vergleich auf Basis der vorhandenen Daten nicht möglich ist, wurde auch für die Atogepant-Studien auf die Durchführung von Subgruppenanalysen in der AMNOG-Population B verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹³. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁴ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁵ und Rücker (2012)¹⁶ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁷.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{18, 19, 20}

¹³ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁴ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁵ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁶ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁷ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁸ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁹ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

²⁰ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

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

Benennung und Begründung der Wahl des Brückenkomparators

Für die AMNOG-Population B wurden zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt [46]. Der G-BA hat für die Population die drei möglichen Komparatoren Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als ZVT festgelegt. Im vorliegenden Nutzendossier werden Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) als geeignete Komparatoren identifiziert, um den medizinischen Zusatznutzen von Atogepant zu untersuchen (zur Begründung siehe Abschnitt 4.3.2.1). Als Brückenkomparator dient in beiden Fällen Placebo (einschließlich einer adäquaten Begleittherapie im Sinne einer BSC), der einzig mögliche Brückenkomparator ersten Grades, über den ein indirekter Vergleich basierend auf den vorliegenden Atogepant-Studien möglich ist.

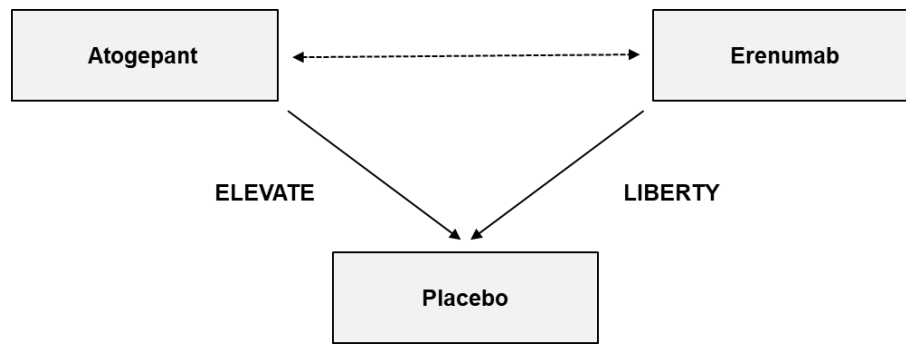


Abbildung 4-1: Netzwerk des indirekten Vergleiches von Atogepant versus Erenumab (Komparator 1)

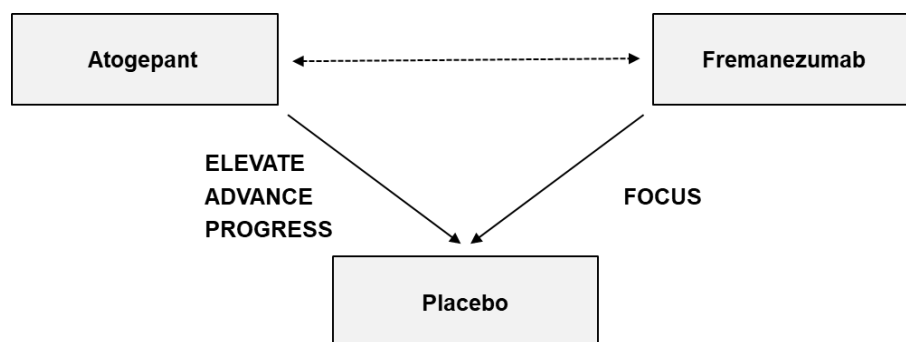


Abbildung 4-2: Netzwerk des indirekten Vergleiches von Atogepant versus Fremanezumab (Komparator 2)

Studiendaten

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

Basierend auf der Erenumab-Studie LIBERTY hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientenpopulation B gegenüber Placebo (+ BSC) abgeleitet [8]. Als Bewertungsgrundlage wurde die sogenannte AMNOG-Population B herangezogen, welche die Teilpopulation umfasst, die mit ≥ 2 der vom G-BA festgelegten Therapien behandelt worden waren. Um für einen indirekten Vergleich eine vergleichbare Patientenpopulation zu definieren, wurden bei der post hoc Bestimmung der AMNOG-Population B der Studie ELEVATE alle Patienten berücksichtigt, die auf mindestens zwei der zum Zeitpunkt vorangegangener Nutzenbewertungen relevante Vortherapien nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder für die diese nicht infrage kommen (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 4.2.2). Somit kann ein adjustierter indirekter Vergleich für Atogepant gegenüber der ZVT Erenumab über den Brückenkompator Placebo (+ BSC) durchgeführt werden.

Zur Überprüfung des Studienpools wurden systematische Recherchen in bibliographischen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt (Anhang 4-A, Anhang 4-B). Zusätzlich relevante Studien – außerhalb der aus den zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren – wurden für die bewertungsrelevante Population nicht identifiziert.

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

In der Nutzenbewertung von Fremanezumab wurde auf Basis der Studie FOCUS ein beträchtlicher Zusatznutzen für Population B gegenüber Placebo (+ BSC) abgeleitet [7]. Grundlage für die Bewertung war, die vom G-BA definierte Teilpopulation (Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen). Dafür wurde entsprechend der Beratung durch den G-BA die Teilpopulation der Studie herangezogen, die mit ≥ 2 der Therapien der ursprünglich vom G-BA benannten ZVT-Optionen für Population A behandelt worden waren (AMNOG-Population B). Die entsprechend definierte AMNOG-Population B (alle Patienten, die auf mindestens zwei der zum Zeitpunkt vorangegangener Nutzenbewertungen relevante Vortherapien nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder für die diese nicht infrage kommen) wurde für das vorliegende Dossier aus den Atogepant Studien ADVANCE, PROGRESS und ELEVATE post hoc gebildet, sodass sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Atogepant als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Fremanezumab Daten für die bewertungsrelevante Population B aus einem direkten Vergleich mit dem Brückenkomparator Placebo (+ BSC) vorliegen.

Zur Überprüfung des Studienpools wurden systematische Recherchen in bibliographischen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt (Anhang 4-A, Anhang 4-B). Zusätzlich relevante Studien – außerhalb der aus den zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren – wurden für die bewertungsrelevante Population nicht identifiziert.

Der Zusatznutzen wird gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren basierend auf einer zusammenfassenden Diskussion der Ergebnisse abgeleitet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse beider Komparatoren wird aus inhaltlichen Gründen als nicht sinnvoll angesehen (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Ähnlichkeitsannahme

Zur Prüfung der Ähnlichkeit der zu vergleichenden Studien werden Studien- und Patientencharakteristika, sowie methodische Faktoren wie die Operationalisierung und Auswertung der Endpunkte betrachtet.

- Studiencharakteristika:
 - Das Studiendesign der eingeschlossenen Studien sollte ausreichend vergleichbar sein.
 - Die Studiendauer und der Beobachtungszeitraum der eingeschlossenen Studien sollten ausreichend vergleichbar.
 - Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sollte jeweils niedrig sein.
 - Die jeweilige Intervention sollte gemäß der Fachinformation angewendet werden.
 - Die Hintergrundtherapie im Sinne einer BSC sollte adäquat umgesetzt sein.
- Patientencharakteristika:
 - Die in den jeweiligen Studien eingeschlossenen Patienten sollten hinsichtlich ihrer allgemeinen und krankheitsspezifischen Baselinewerte weitgehend vergleichbar sein.

- Endpunktcharakteristika:
 - Die Operationalisierung der erhobenen Endpunkte sollte hinsichtlich der Erhebung, des Erhebungszeitraums und der statistischen Auswertung vergleichbar sein.

Die Prüfung der Ähnlichkeit wurde für alle eingeschlossenen Studien durchgeführt (siehe 4.3.2.1 sowie 4.3.2.1.2).

Homogenitätsannahmen

Sofern auf einer Seite des indirekten Vergleichs mindestens 2 Studien für eine metaanalytische Zusammenfassung vorliegen, wird die Homogenität dieser Zusammenfassung im Rahmen des indirekten Vergleichs geprüft. Für den Atogepant-Arm wurden für den Vergleich gegenüber Fremanezumab die Studien ADVANCE, PROGRESS und ELEVATE metaanalytisch zusammengefasst. Die Homogenitätsannahme gilt als erfüllt, wenn der Q-Test nicht signifikant ausfällt ($p \geq 0,05$).

Konsistenzannahme

Eine Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz ist nicht möglich, da kein direkter Vergleich gegenüber dem jeweiligen Komparator im indirekten Vergleich vorliegt.

Methodik und Computerprogramm

Die Berechnung des indirekten Vergleichs wurde nach Bucher durchgeführt. Hierfür wurde die Statistiksoftware R (Version 4.3.1) verwendet. Die entsprechenden Programmcodes sind in Modul 5 abgelegt.

Der genaue Algorithmus zur Berechnung eines indirekten Vergleichs gemäß Bucher ist als Pseudo-Code in Tabelle 4-8 darstellt.

Tabelle 4-8: Pseudo-Code zur Berechnung eines indirekten Vergleichs nach Bucher et al.

Algorithmus zur Berechnung eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al.	
Input:	Θ_{AB} : Effektschätzer der Behandlung A gegen den Brückenkomparator B LCI_{AB} : Untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls des Effektschätzers Θ_{AB} UCI_{AB} : Obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls des Effektschätzers Θ_{AB} Θ_{CB} : Effektschätzer der Behandlung C gegen den Brückenkomparator B LCI_{CB} : Untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls des Effektschätzers Θ_{CB} UCI_{CB} : Obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls des Effektschätzers Θ_{CB} Log.Id: Marker, ob es sich um einen relativen Effektschätzer handelt
Output:	Θ_{AC} : Indirekt berechneter Effektschätzer der Behandlung A gegen die Behandlung C LCI_{AC} : Untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls des Effektschätzers Θ_{AC} UCI_{AC} : Obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls des Effektschätzers Θ_{AC} P.val: P-Wert des Effektschätzers Θ_{AC}
1	if Log.Id = TRUE
2	then
3	$\log(\Theta_{AC}) = \log(\Theta_{AB}) - \log(\Theta_{CB})$
4	$SE(\log(\Theta_{AB})) = (\log(UCI_{AB}) - \log(LCI_{AB})) / (2 * \Phi^{-1}(0.975))$
5	$SE(\log(\Theta_{CB})) = (\log(UCI_{CB}) - \log(LCI_{CB})) / (2 * \Phi^{-1}(0.975))$
6	$SE(\log(\Theta_{AC})) = \sqrt{SE(\log(\Theta_{AB}))^2 + SE(\log(\Theta_{CB}))^2}$
7	$LCI_{AC} = \exp(\log(\Theta_{AC}) - \Phi^{-1}(0.975) * SE(\log(\Theta_{AC})))$
8	$UCI_{AC} = \exp(\log(\Theta_{AC}) + \Phi^{-1}(0.975) * SE(\log(\Theta_{AC})))$
9	$P.val = 2 * (1 - \Phi^{-1}(\log(\Theta_{AC}) / SE(\log(\Theta_{AC}))))$
10	$\Theta_{AC} = \exp(\log(\Theta_{AC}))$
11	else
12	$\Theta_{AC} = \Theta_{AB} - \Theta_{CB}$
13	$SE(\Theta_{AB}) = (UCI_{AB} - LCI_{AB}) / (2 * \Phi^{-1}(0.975))$
14	$SE(\Theta_{CB}) = (UCI_{CB} - LCI_{CB}) / (2 * \Phi^{-1}(0.975))$
15	$SE(\Theta_{AC}) = \sqrt{SE(\Theta_{AB})^2 + SE(\Theta_{CB})^2}$
16	$LCI = \Theta_{AC} - \Phi^{-1}(0.975) * SE(\Theta_{AC})$
17	$UCI = \Theta_{AC} + \Phi^{-1}(0.975) * SE(\Theta_{AC})$
18	$P.val = 2 * (1 - \Phi^{-1}(\Theta_{AC} / SE(\Theta_{AC})))$
19	End
SE: Standardfehler (Standard error), LCI: Lower confidence interval, UCI: Upper confidence interval	

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CGP-MD-01	ja	ja ^a	abgeschlossen	12 Wochen	Atogepant 10mg QD Atogepant 30 mg QD Atogepant 30 mg BID Atogepant 60 mg QD Atogepant 60 mg BID Placebo
3101-301-002 ADVANCE	ja	ja ^a	abgeschlossen	12 Wochen	Atogepant 10 mg QD Atogepant 30 mg QD Atogepant 60 mg QD Placebo
3101-303-002 PROGRESS	ja	ja ^a	abgeschlossen	12 Wochen	Atogepant 30 mg BID Atogepant 60 mg QD Placebo
3101-304-002 ELEVATE	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Atogepant 60 mg QD Placebo
3101-302-002 (Safety)	ja	ja ^a	abgeschlossen	52 Wochen	Atogepant 60 mg QD Standard of Care (orale konventionelle Migräne-Prophylaxe nach Maßgabe des Arztes)
TEMPLE	nein	ja	laufend	24 Wochen	Atogepant 60 mg QD Topiramate (50 mg, 75 mg oder 100 mg / Tag)
RELEASE	nein	ja	laufend	12 Wochen	Atogepant 10mg QD Atogepant 30 mg QD Atogepant 60 mg QD Placebo
BID: zweimal täglich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; QD: einmal täglich a: Der Sponsor der Studie war das pharmazeutische Unternehmen Allergan, welches von AbbVie übernommen wurde.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es sind für das zu bewertende Arzneimittel alle RCTs aufgelistet, die im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, und die im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt wurden oder noch laufend sind (Stand: 16.12.2024).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CGP-MD-01	Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert).
3101-301-002 (ADVANCE)	Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert). Die Studie wird für einen indirekten Vergleich berücksichtigt (Abschnitt 4.3.2.1).
3101-303-002 (PROGRESS)	Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert). Die Studie wird für einen indirekten Vergleich berücksichtigt (Abschnitt 4.3.2.1).
3101-304-002 (ELEVATE)	Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert). Die Studie wird für indirekte Vergleiche berücksichtigt (Abschnitt 4.3.2.1).
3101-302-002 (Safety)	Die Studiendaten ermöglichen keine Vergleich gegenüber der ZVT für Population A, da innerhalb der möglichen Therapieoptionen im Vergleichsarm auch solche enthalten sind, die in Deutschland keine Zulassung im Anwendungsgebiet haben (z. B. Candesartan, Bisoprolol, Venlafaxin, Lisinopril [47]). Eine Beschränkung der Therapieoptionen auf, die vom G-BA benannten ZVT-Optionen im Vergleichsarm würde zu einem Bruch der Randomisierung führen und ist daher nicht sachgerecht. Zudem wurden in der Studie ausschließlich Sicherheitsendpunkte direktvergleichend ausgewertet. Für Nutzenendpunkte liegen keine vergleichenden Daten vor, sodass auch eine informierte Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich wäre. Ein weiterer Grund ist, dass die Studie auch Patienten enthält, die bereits auf mehr als 2 konventionelle Migräne-Prophylaktika versagt haben [47]. Diese Patienten sind formal nicht der Population A zuzuordnen und müssten daher gegenüber einer ZVT-Option für Population B (Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab) verglichen werden.
TEMPLE	Laufende Studie ohne Ergebnisse. Kein Vergleich mit der ZVT (Topiramat wird seitens G-BA nicht mehr als ZVT-Option angesehen)
RELEASE	Laufende Studie ohne Ergebnisse. Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert).
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

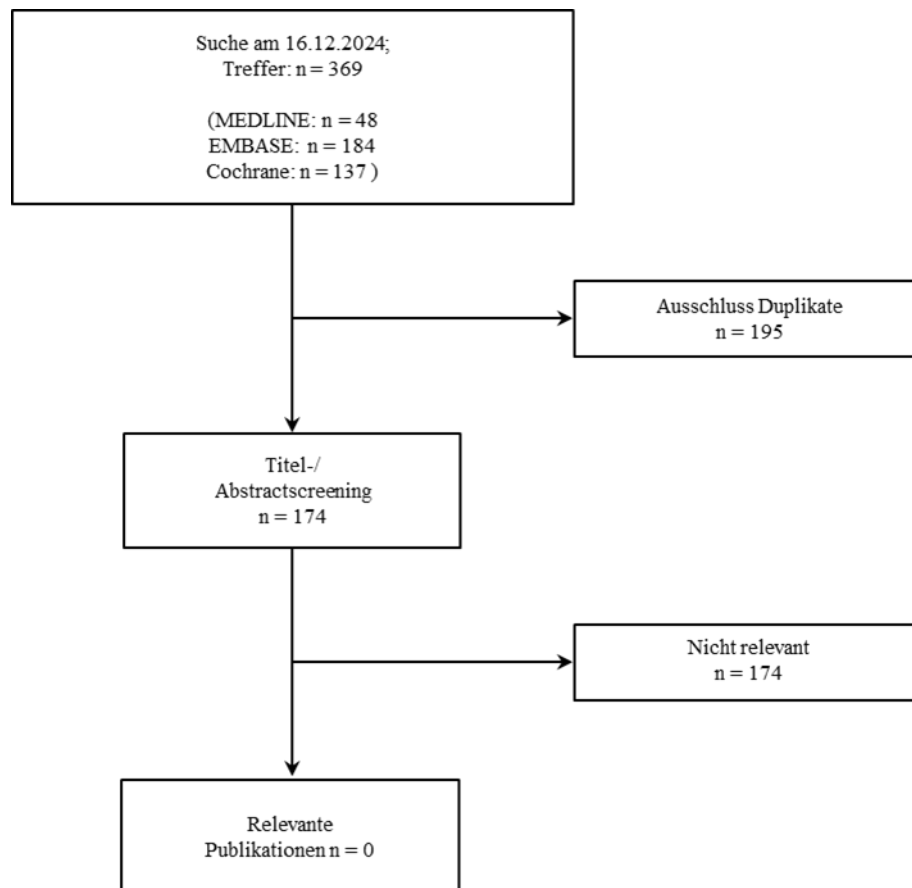


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atogepant)

Über die bibliographische Literaturrecherche wurde keine Studie identifiziert, die Atogepant mit der ZVT vergleicht. Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden die Publikationen der placebokontrollierten Atogepant-Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS identifiziert. Diese Studien belegen die allgemein gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atogepant im vorliegenden Anwendungsgebiet und damit den medizinischen Nutzen. Sie werden in dem Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen zweier indirekter Vergleiche ausführlich dargestellt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ELEVATE, PROGRESS und ADVANCE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 16.12.2024 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ELEVATE, PROGRESS und ADVANCE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Eine Suche auf der Webseite des G-BA wurde nicht durchgeführt, da keine relevanten randomisierten kontrollierten Studien identifiziert wurden, in denen Atogepant mit der ZVT verglichen wird.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ELEVATE, PROGRESS und ADVANCE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet wurden keine direkt vergleichenden Studien gegenüber den vom G-BA benannten ZVT-Optionen identifiziert. Die placebokontrollierten Studien ADVANCE, ELEVATE und PROGRESS, die im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert wurden, werden im Rahmen der indirekten Vergleiche dargestellt (Abschnitt 4.3.2.1).

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in 0 zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend; Es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ELEVATE, PROGRESS und ADVANCE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben.						
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend; Es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ELEVATE, PROGRESS und ADVANCE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben.			
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend; Es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ELEVATE, PROGRESS und ADVANCE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben.				
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend; Es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ELEVATE, PROGRESS und ADVANCE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend; Es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ELEVATE, PROGRESS und ADVANCE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in

einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend; Es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ADVANCE, PROGRESS und ELEVATE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben.
	G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend; Es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ELEVATE, PROGRESS und ADVANCE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben.					
	G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	Nicht zutreffend; Es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ELEVATE, PROGRESS und ADVANCE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben.
	G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²¹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

²¹ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-22: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend; Es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ELEVATE, PROGRESS und ADVANCE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben.						
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend; Es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten ZVT identifiziert. Die Studien ELEVATE, PROGRESS und ADVANCE werden in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen indirekter Vergleiche beschrieben.						
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Für Atogepant liegt keine direkt vergleichende RCT gegenüber der ZVT vor. Studien, die für einen indirekten Vergleich herangezogen wurden, sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.5 gelistet.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

Wie in Abschnitt 4.2.2 beschrieben, wird ein indirekter Vergleich ausschließlich für Population B (Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen) durchgeführt.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Population lautet Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab [3]. Mit der Festlegung der drei Optionen mit einer ODER-Verknüpfung hat der G-BA die genannten Therapien als gleichwertig

anerkannt und der Nachweis des Zusatznutzens kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen erfolgen [3, 48]. Der G-BA hat für alle drei ZVT-Wirkstoffe in der Patientenpopulation B (vormals Patientenpopulation C) einen „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ vergeben. Als Bewertungsgrundlage wurde dabei nicht die Gesamtpopulation betrachtet, sondern die in diesem Dossier als AMNOG-Population B bezeichnete Teilpopulation, welche gemäß G-BA Beratung solche Patienten umfasst, die zuvor auf mindestens 2 der vom G-BA benannten, medikamentösen Therapien nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht infrage kommen (siehe Abschnitt 4.2.2).

Für die drei möglichen Komparatoren liegen für die AMNOG-Population B Daten aus zurückliegenden Nutzendossiers für die folgenden Studien vor:

- Erenumab: LIBERTY [43, 49]
- Fremanezumab: FOCUS [38, 45, 50]
- Galcanezumab: EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN [27, 51, 52]

Weitere Studien, die Informationen zur bewertungsrelevanten AMNOG-Population B liefern, wurden im Rahmen der systematischen Recherche nicht identifiziert, sodass ein indirekter Vergleich nur auf Basis dieser Studien möglich ist.

Bei den Studien LIBERTY und FOCUS handelt es sich um Phase-IIIb-Studien, bei denen Patienten mit vorherigem Therapieversagen untersucht wurden („treatment failure studies“). Auch für Galcanezumab liegt mit der Studie CONQUER eine solche Studie vor, die jedoch zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen und daher nicht Teil der Nutzenbewertung war. Wie in Abschnitt 4.2.2 bereits ausgeführt, wurde Galcanezumab aufgrund der geringeren Evidenzgrundlage und der damit verbundenen Unsicherheit nicht als Komparator für Atogepant in Betracht gezogen (ausführlichere Begründung erfolgt auch nachfolgend in diesem Abschnitt). Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) kommen hingegen als Komparatoren für indirekte Vergleich gleichermaßen in Frage. Ein zentraler Aspekt, der für die Durchführung indirekter Vergleiche gegeben sein muss, ist eine sorgfältige Überprüfung der Ähnlichkeit und Homogenität der Studien [42]. Die entsprechende Überprüfung der Ähnlichkeit der Atogepant-Studien mit den relevanten Erenumab- bzw. Fremanezumab-Studien ist im Folgenden dargestellt.

Für Atogepant kommen die placebokontrollierten Studien ELEVATE (EM-Patienten mit Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräneprophylaktika), ADVANCE (EM-Patienten) und PROGRESS (CM-Patienten) für einen indirekten Vergleich auf Basis der AMNOG-Population B infrage (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1).

Rationale zum Studienpool für den indirekten Vergleich gegenüber Erenumab (Komparator 1)

Studiendesign und Studiendauer

Für den Komparator Erenumab liegt mit der Studie LIBERTY eine Phase-IIIb-Studie vor, in der explizit Patienten mit vorherigem Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika untersucht wurden. Diese Studie ist hinsichtlich des Studiendesigns mit der Studie ELEVATE vergleichbar, die ebenfalls Patienten mit vorherigem Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika untersucht (Abschnitt 4.3.2.1.2). Bei beiden Studien betrug die verblindete, randomisierte Behandlungsphase 12 Wochen. Beide Studien weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2).

Patientenpopulation

In den Studien LIBERTY und ELEVATE wurden Patienten mit episodischer Migräne untersucht, die vor Studieneinschluss 4 bis 14 Migränetage pro Monat hatten. Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt, sind die Patienten hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale gut vergleichbar (siehe Tabelle 4-33).

In dem Nutzendossier des Herstellers zu Erenumab wurde die AMNOG-Population B wie folgt definiert: „[Patienten, die] mindestens auf zwei Prophylaktika der Wirkstoffklassen Betablocker (Metoprolol oder Propranolol), Topiramat, Flunarizin und Amitriptylin unzureichend angesprochen oder sie nicht vertragen haben oder auf eins der genannten Prophylaktika unzureichend angesprochen oder es nicht vertragen haben und für ein weiteres aufgrund von medizinischen Gründen nicht geeignet sind. Als medizinische Gründe für Nichteignung wurden vom Prüfarzt dokumentierte Kontraindikationen oder Warnhinweise gemäß Fachinformation berücksichtigt und im Falle der Behandlung mit Valproinsäure diese als letzte Therapieoption vor Baseline bekommen haben [44].“

Um für einen indirekten Vergleich eine vergleichbare Patientenpopulation zu definieren, wurden bei der post hoc Bestimmung der AMNOG-Population B der Studie ELEVATE alle Patienten berücksichtigt, die auf mindestens zwei der zum Zeitpunkt der Erenumab-Bewertung definierten, möglichen medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder kontraindiziert sind (zur Begründung siehe Abschnitt 4.2.2).

Bei den Studien ELEVATE und LIBERTY handelt es sich um Studien, bei denen explizit Patienten mit episodischer Migräne und vorherigem Therapieversagen auf 2-4 Wirkstoffklassen untersucht wurden. Die Studien zeigen damit eine größtmögliche Ähnlichkeit hinsichtlich ihres Designs, der Ein- und Ausschlusskriterien und der eingeschlossenen Studienpopulation. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Eptinezumab wurden ebenfalls 2 Studien, die ausschließlich Patienten mit vorherigen Therapieversagen auf 2-4 Migräne-Prophylaktika erhalten haben (Treatment-Failure-Studien), als relevante Datengrundlage zur Durchführung eines indirekten Vergleichs herangezogen [9].

Auf der Seite von Atogepant liegt mit der Studie ADVANCE eine weitere Studie vor, welche Patienten mit episodischer Migräne untersucht, die jedoch nicht explizit Patienten mit

vorherigen Therapieversagen auf orale Migräne-Prophylaktika eingeschlossen und damit ein anderes Patientenkollektiv untersucht hat. Zwar sind wenige Patienten enthalten, die der AMNOG-Population B entsprechen (siehe Studienpool Komparator 2), eine post hoc Auswertung der Studie zeigt jedoch, dass dies nur auf ca. 5 % der Studienpopulation (45 Patienten) zutrifft. Damit hätte die Studie insgesamt im indirekten Vergleich nur ein sehr geringes Gewicht im Vergleich zur Studie ELEVATE. Da mit ELEVATE und LIBERTY zwei Studien im indirekten Vergleich gegenübergestellt werden, die eine größtmögliche Vergleichbarkeit hinsichtlich des Studiendesigns zeigen, wird zugunsten der Ähnlichkeit auf eine zusätzliche Betrachtung der Studie ADVANCE verzichtet.

Um die Unsicherheit bezüglich der Auswirkungen des Einschlusses der relevanten Patienten aus der ADVANCE-Studie zu adressieren, wurde jedoch soweit möglich eine Meta-Analyse unter Berücksichtigung der Studie durchgeführt (ELEVATE + ADVANCE) und ergänzend eingereicht (Anhang 4-G1 [53]). Die angewandte Methodik der Meta-Analyse ist dabei gleich zu der in Abschnitt 4.2.5.3 zu Komparator 2 beschriebenen. Erwartungsgemäß ist das Ergebnis des erweiterten Studienpools bei insgesamt homogener Datenlage konsistent zu dem Ergebnis bei ausschließlicher Betrachtung der zur LIBERTY-Studie ähnlicheren Studie ELEVATE (siehe Anhang 4-G1).

Der Einschluss der Studie PROGRESS ist im indirekten Vergleich gegenüber Erenumab nicht sachgerecht, da in der Studie ausschließlich CM-Patienten eingeschlossen wurden. Auch wenn der Übergang von EM zu CM und umgekehrt fließend ist [54-56], sind Charakteristika wie z. B. Anzahl der Migränetage deutlich unterschiedlich (siehe Tabelle 4-38). Auch wenn innerhalb der PROGRESS eine kleine Teilpopulation die Kriterien der AMNOG-Population B erfüllt (ca. 15% der Studienpopulation), erscheint es aufgrund fehlender Ähnlichkeit zur LIBERTY-Studie nicht sinnvoll, die Studie PROGRESS in den indirekten Vergleich gegenüber Erenumab einzuschließen.

Patientenrelevante Endpunkte

In den Studien LIBERTY und ELEVATE wurden vergleichbare und vergleichbar operationalisierte Endpunkte erhoben bzw. post hoc die Operationalisierung angepasst, sodass eine Bewertung in allen für die Nutzenbewertung relevanten Endpunktkategorien möglich ist. Ausgehend von den patientenrelevanten Endpunkten, die in der Studie ELEVATE erhoben wurden und die regelhaft zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, ist ein adjustierter indirekter Vergleich für folgende Endpunkte möglich:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
 - Migränetage
 - Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung in den Wochen 9 bis 12 gegenüber dem Baselinewert
 - Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 50 % in den Wochen 9 bis 12

- Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 75 % in den Wochen 9 bis 12
- Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100 % in den Wochen 9 bis 12
- EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (mittels HIT-6)
 - HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert
 - HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert
- **Sicherheit/Verträglichkeit**
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis (UE) über den gesamten Studienverlauf
 - Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) über den gesamten Studienverlauf
 - Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte über den gesamten Studienverlauf

Der Endpunkt „Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 50 %/ ≥ 75 %/100 %“ sowie die Anzahl der Migränetage/Monat (Veränderung gegenüber Baseline) wurde in der Studie LIBERTY nicht über den 12-wöchigen Beobachtungszeitraum definiert, sondern als Änderung in Monat 3 (Wochen 9 bis 12) erhoben. Diese Operationalisierung wurde zur besseren Vergleichbarkeit post hoc auch für die Studie ELEVATE verwendet und entsprechende Ergebnisse nachberechnet (siehe 4.3.2.1.3.1.2). Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind anhand des HIT-6 möglich. Das migränespezifische Lebensqualitätsinstrument MSQoL wurde in der Studie LIBERTY nicht erhoben.

Umsetzung von BSC

In dem Kontrollarm der Studie LIBERTY erhielten die Patienten Placebo + BSC. Diese umfasste verschiedene Akutmedikationen im Falle einer Migräneattacke und auch nicht-medikamentöse Therapien, wie u. a. Biofeedback, Psychotherapie, Akupunktur. Gemäß der Beurteilung des IQWiG wurde BSC in der Studie adäquat umgesetzt, „da den Patientinnen und Patienten grundsätzlich verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung standen, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten [43].“

Bei ELEVATE handelt es sich ebenfalls um eine placebokontrollierte Studie, bei der BSC adäquat umgesetzt wurde. Wie im Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt, standen den Patienten der Studie ELEVATE verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Zur Akutbehandlung von Migräneattacken konnten die Patienten zwischen Triptanen, Ergot-Derivaten, Analgetika, nicht-steroidalen Antirheumatika und Antiemetika wählen. Im deutschen Versorgungskontext gelten Analgetika und Triptane als Wirkstoffgruppen der ersten Wahl zur Akuttherapie der Migräneattacke, welche durch die erlaubten Akutmedikationen in der Studie abgedeckt sind. Des Weiteren waren nicht-

medikamentöse Maßnahmen wie Psychotherapie, Akupunktur und Geräte zur Neurostimulation (Vagusnervstimulation, supraorbitale transkutane Nervenstimulation, transkranielle Magnetstimulation) erlaubt. Ebenso standen den Patienten laut Leitlinie empfohlene nicht medikamentöse Therapieoptionen (z. B. psychotherapeutische Verfahren und Lebensstilveränderungen wie kognitive Verhaltenstherapie, Entspannungsverfahren, Vasokonstriktionstraining, Biofeedback, Ausdauersport oder zuckerarme, fettarme oder ketogene Diäten) zur Verfügung, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten. Der Prüfarzt kann außerdem jegliche Therapie, die für das Wohlergehen des Patienten als notwendig erachtet wird, nach eigenem Ermessen durchführen.

In beiden Studien wurde BSC adäquat umgesetzt, sodass der Komparatorarm Placebo + BSC ein geeigneter Brückenkomparator ist.

Fazit zum Studienpool für den indirekten Vergleich gegenüber Erenumab

Aufgrund der Ähnlichkeit hinsichtlich des Studiendesigns, der Studiendauer, der Studienpopulation, des Brückenkomparators und der erhobenen Endpunkte sowie dem jeweils niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene zeigen die beiden Studien ELEVATE und LIBERTY die größtmögliche Ähnlichkeit und werden daher für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator (Placebo) herangezogen.

Rationale zum Studienpool für den indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab (Komparator 2)

Studiendesign und Studiendauer

Für den Komparator Fremanezumab liegt mit der Studie FOCUS eine Phase-IIIb-Studie vor, in der Patienten mit episodischer und chronischer Migräne mit vorherigem Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika untersucht wurden. Diese Studie ist hinsichtlich des Studiendesigns mit den oben beschriebenen Studien ELEVATE und LIBERTY vergleichbar (Abschnitt 4.3.1.2.1). Im Vergleich zu der Erenumab-Studie LIBERTY sind in der Fremanezumab-Studie FOCUS jedoch sowohl Patienten mit episodischer Migräne als auch solche mit chronischer Migräne enthalten. Der G-BA hat in den bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren nicht zwischen Patienten mit episodischer und chronischer Migräne unterschieden [6-9]. Für den indirekten Vergleich ist jedoch die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien eine relevante Voraussetzung. Auch wenn die Studien ELEVATE und FOCUS grundsätzlich hinsichtlich ihres Studiendesigns vergleichbar sind, zeigen sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika Unterschiede, die sich insbesondere durch die in der FOCUS-Studie zusätzlich eingeschlossenen Patienten mit chronischer Migräne ergeben (siehe Tabelle 4-38): Erwartungsgemäß weisen die Patienten in der Studie ELEVATE durchschnittlich weniger Migränetage/Monat auf als in der FOCUS-Studie (ca. 9 vs. ca. 14 Tage/Monat). Eine Annäherung der Ähnlichkeit der Studien auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs ist möglich, wenn man zusätzlich zur Studie ELEVATE auch die bewertungsrelevante AMNOG-Population B aus den placebokontrollierten pivotalen Studien ADVANCE (EM-Patienten) und PROGRESS (CM-Patienten) berücksichtigt, die grundsätzlich

für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind. Für alle drei Atogepant-Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS sind die Vortherapien so umfassend dokumentiert, dass die relevante Teilpopulation ausgewertet werden kann. Diese Teilpopulationen werden metaanalytisch zusammengefasst und fließen auf Seite von Atogepant in den indirekten Vergleich mit Fremanezumab (FOCUS) mit ein. Durch diese inhaltlich notwendige Ausweitung des Studienpools auf der Atogepant-Seite bietet dieser Vergleich die umfassendste Datengrundlage unter Einbezug von EM- und CM-Patienten. Ein weiterer Vorteil des indirekten Vergleichs gegenüber Fremanezumab ist die höhere Verfügbarkeit von relevanten Endpunkten, da für den MSQoL Ergebnisse sowohl für Atogepant als auch für Fremanezumab vorliegen und damit ein indirekter Vergleich für diesen in der Indikation wichtigen Endpunkt möglich ist.

Bei allen eingeschlossenen Studien betrug die verblindete, randomisierte Behandlungsphase 12 Wochen und das Verzerrungspotenzial auf Studieneben wurde jeweils als niedrig eingeschätzt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2).

Patientenpopulation

Bei der Studie FOCUS wurden Patienten mit episodischer und chronischer Migräne untersucht, die ein Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika zeigten. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt, sind die Patienten hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale gut mit denjenigen der Atogepant-Studien vergleichbar (siehe Tabelle 4-38).

Die Verteilung der Migränesubtypen in der Studie FOCUS und in der Meta-Analyse der Atogepant-Studien weist leichte Unterschiede auf. In der Studie FOCUS sind ca. 60 % der Patienten mit chronischer Migräne und 40 % der Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen. Bei den Patienten in den Studien ELEVATE und ADVANCE handelt es sich um Patienten mit episodischer Migräne, während bei PROGRESS Patienten mit chronischer Migräne eingeschlossen wurden. Durch die metaanalytische Zusammenfassung der drei Atogepant-Studien sind in der AMNOG-Population B zum Erhebungszeitpunkt ca. 30 % der Patienten mit chronischer Migräne und ca. 70 % der Patienten mit episodischer Migräne diagnostiziert. Im Eptinezumab-Verfahren lag für den akzeptierten indirekten Vergleich ein Unterschied ähnlicher Größenordnung vor [57]. In den vorherigen Verfahren in der Indikation Migräne-Prophylaxe ist der G-BA in Bezug auf den Migränesubtyp nicht von einer bedeutsamen Effektmodifikation ausgegangen und hat nicht zwischen episodischer und chronischer Migräne unterschieden [27, 28, 38, 49]. Dieses Vorgehen wird auch durch neue Untersuchungen unterstützt, die zeigen, dass sich die Wirksamkeit der CGRP-Antikörper und der Behandlungseffekt bei episodischen und chronischen Migränepatienten nicht unterscheiden [10]. Durch die metaanalytische Zusammenfassung der Atogepant-Studien zeigt sich eine ausreichende Vergleichbarkeit der Atogepant-Studien zu der AMNOG-Population B der Studie FOCUS.

Patientenrelevante Endpunkte

In den Studien FOCUS und ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS wurden vergleichbare und vergleichbar operationalisierte Endpunkte erhoben, sodass eine Bewertung in mehreren Endpunktkategorien möglich ist. Ausgehend von den patientenrelevanten Endpunkten, die in den Atogepant-Studien erhoben wurden und die regelhaft zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, ist ein adjustierter indirekter Vergleich für folgende Endpunkte möglich:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
 - Migränetage
 - Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 50 % gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum
 - Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 75 % gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum
 - Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100 % gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum
 - EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - MSQoL v2.1
 - MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert
 - MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert
 - MSQoL – Emotionale Verfassung, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert
 - Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (mittels HIT-6)
 - HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert
- **Sicherheit/Verträglichkeit**
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis (UE) über den gesamten Studienverlauf
 - Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) über den gesamten Studienverlauf
 - Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte über den gesamten Studienverlauf

Der indirekte Vergleich von Atogepant versus Fremanezumab ermöglicht eine Bewertung in allen Endpunktkategorien. Zudem liegen vergleichende Ergebnisse für mehrere patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Umsetzung von BSC

Gemäß der Einschätzung des IQWiG wurde in der Studie FOCUS BSC hinreichend umgesetzt [7, 45]. Die Anwendung von medikamentösen Therapien wie von Triptanen oder Ergotaminen war als migränespezifische Akutmedikation erlaubt. Weitere nicht-medikamentöse Maßnahmen waren in der Studie nicht explizit ausgeschlossen, sodass im Rahmen der Nutzenbewertung davon ausgegangen wurde, dass den Patienten verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung standen und somit in der Studie eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet war [45].

In der placebokontrollierten Studie ELEVATE ist eine adäquate Begleittherapie im Sinne einer BSC umgesetzt (zur Begründung siehe oben, Komparator 1). Bei den Studien ADVANCE und PROGRESS handelt es sich ebenfalls um placebokontrollierte Studien, bei denen BSC adäquat umgesetzt wurde. Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt, standen den Patienten dieser Studien ebenfalls verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung. Zu den medikamentösen Interventionen zählen u. a. Triptane, Analgetika (einschließlich Paracetamol), nicht steroidale Antirheumatika, Antiemetika und Opioide. Somit sind die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffgruppen (Analgetika und Triptane), die in erster Linie für die Behandlung der akuten Migräneattacke empfohlen werden, durch die in der Studie zugelassene Akutmedikation abgedeckt [14]. Ebenso standen den Patienten laut Leitlinie empfohlene nicht medikamentöse Therapieoptionen (z. B. psychotherapeutische Verfahren und Lebensstilveränderungen wie kognitive Verhaltenstherapie, Entspannungsverfahren, Vasokonstriktionstraining, Biofeedback, Ausdauersport oder zuckerarme, fettarme oder ketogene Diäten) zur Verfügung, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten [14]. Der Prüfarzt konnte außerdem jegliche Therapie, die für das Wohlergehen des Patienten als notwendig erachtet wurde, nach eigenem Ermessen durchführen.

Sowohl in den metaanalytisch zusammengefassten Atogepant-Studien als auch in der Fremanezumab-Studie wurde BSC adäquat umgesetzt, sodass der Komparatorarm Placebo + BSC ein geeigneter Brückenkompator für einen adjustierten indirekten Vergleich ist.

Fazit zum Studienpool für den indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab

Die Atogepant-Studien (ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS) und FOCUS zeigen eine große Ähnlichkeit hinsichtlich des Studiendesigns, wesentlicher Patienten- und Krankheitscharakteristika der Studiendauer, des Brückenkompators und der erhobenen Endpunkte. Durch die zusätzliche Betrachtung der pivotalen Studien ADVANCE und PROGRESS und die metaanalytische Zusammenfassung der Atogepant-Studien wird im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab die größtmögliche Datengrundlage unter Einbeziehung von Patienten mit episodischer und chronischer Migräne betrachtet.

Ausschluss von Galcanezumab als Komparator

In dem Nutzendossier zu Eptinezumab wurde ebenfalls vor dem Hintergrund eines indirekten Vergleichs gegenüber einer der oben genannten ZVT-Optionen, eine generelle Vergleichbarkeit der Komparatorstudien geprüft [58]. Dabei wurde festgestellt, dass ein indirekter Vergleich gegenüber Galcanezumab über die Meta-Analyse der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN mit einigen Unsicherheiten behaftet ist, die auch auf das vorliegende Nutzendossier zutreffen:

- Die AMNOG-Population B macht in den Zulassungsstudien von Galcanezumab (EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN) lediglich eine sehr kleine Teilpopulation der Gesamtstudienpopulation aus (z. B. nur 17 Patienten aus EVOLVE-1). Die Belastbarkeit der resultierenden Ergebnisse kann dementsprechend in Frage gestellt werden.
- Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung von Galcanezumab war die Studie CONQUER (ebenfalls eine Studie zu vorherigem Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika) noch nicht abgeschlossen. Als Konsequenz stehen für diese Studie keine Daten für die relevante AMNOG-Population B zur Verfügung. In mittlerweile öffentlich verfügbaren Quellen sind die Ergebnisse ebenfalls nicht für die bewertungsrelevante Population aufbereitet [11, 12]. Daher steht diese Studie, die explizit die Wirksamkeit und Sicherheit von Galcanezumab bei Patienten mit vorherigen Therapieversagen auf konventionelle Migräneprophylaktika untersucht hat, für einen indirekten Vergleich nicht zur Verfügung.
- Es sind Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN verfügbar, aber es liegen weniger vergleichbare Daten vor als für die Komparatoren Erenumab und Fremanezumab, da bei den Galcanezumab-Studien für die Sicherheitsendpunkte auf eine Meta-Analyse verzichtet wurde und HIT-6 und EQ-5D VAS nicht erhoben wurden.
- Zudem wurden vorbehandelte Patienten, bei denen ≥ 3 Therapien verschiedener Wirkstoffklassen in angemessener Dosierung versagt hatten von einer Teilnahme an den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN ausgeschlossen [13], sodass nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der untersuchten Patienten auszugehen ist.

Zusammenfassend ist somit die Datenlage zu Galcanezumab unzureichend, da einerseits nur Ergebnisse für kleine Teilpopulationen der Zulassungsstudien (EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN) mit wenigen Endpunkten vorliegen und auf der anderen Seite zwar eine vergleichbare Studie (CONQUER) vorliegt, für diese jedoch keine vergleichbaren Auswertungen publiziert sind. Daher ist ein indirekter Vergleich mit Galcanezumab mit zu großen Unsicherheiten behaftet. Galcanezumab wird dementsprechend insgesamt nicht als geeigneter Komparator für einen indirekten Vergleich eingestuft.

Ausschluss einer metaanalytischen Zusammenfassung der ausgewählten Komparatoren

Durch die Festlegung von Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie ist der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber **einer** dieser Therapiealternativen ausreichend. Mit der Auswahl von Erenumab und Fremanezumab als Komparatoren geht AbbVie über die Vorgaben des G-BA hinaus. Gemäß den Anforderungen des G-BA soll für den Fall, dass für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren herangezogen werden, die Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchgeführt werden. Dazu wird eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien LIBERTY und FOCUS vorgeschlagen, um diese dann als Grundlage für einen indirekten Vergleich gegenüber Atogepant zu verwenden.

Aufgrund der Unterschiede in den Studien LIBERTY und FOCUS (insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patienten mit chronischer Migräne [FOCUS: ca. 60 %, LIBERTY: 0 %]) wurden für die Nutzenbewertung jedoch getrennte Studienpools für Atogepant gegenüber Erenumab bzw. Fremanezumab identifiziert, die jeweils eine größtmögliche Vergleichbarkeit für den indirekten Vergleich gegenüber Erenumab **oder** Fremanezumab sicherstellen. Eine nachgelagerte metaanalytische Zusammenfassung würde diesem Ansatz widersprechen. Daher wird aufgrund nicht hinreichender inhaltlicher Ähnlichkeit auf eine metaanalytische Zusammenfassung im Dossier verzichtet. Zudem zeigen sich Unterschiede in der Endpunktverfügbarkeit (z. B. MSQoL v2.1) und hinsichtlich der Operationalisierung (z. B. für den Morbiditätsendpunkt prozentuale Reduktion der Migränetage) zwischen den Komparatorstudien, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung ungeachtet der Sinnhaftigkeit nur für sehr wenige Endpunkte möglich wäre. Aufgrund dessen ist die gemeinsame Betrachtung der Komparatorstudien ausschließlich ergänzend im Anhang 4-G2 dargestellt [59]. Die Ergebnisse decken sich mit den im Dossier dargestellten indirekten Vergleichen zu Komparator 1 und Komparator 2: Atogepant zeigt auch hier eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit und Vorteile in der Lebensqualität. Für das Dossier wird die gemäß Modulvorlage ebenso mögliche Option gewählt, Aussagen zum Zusatznutzen deskriptiv gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren abzuleiten.

Zusammenfassend kommen Erenumab **und** Fremanezumab gleichermaßen als Komparatoren für einen indirekten Vergleich gegenüber Atogepant in Frage, wobei jeder der beiden Wirkstoffe aufgrund der vorhandenen Datenlage spezifische Vor- und Nachteile im indirekten Vergleich aufweist. Aus diesem Grund werden in Abschnitt 4.3.2.1.3 zwei indirekte Vergleiche gegenüber zwei verschiedenen Komparatoren dargestellt. In Abschnitt 4.4.2 wird dann eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Ergebnisse der Gesamtheit der ausgewählten Komparatoren getroffen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige

Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CGP-MD-01	ja	ja ^a	abgeschlossen	12 Wochen	Atogepant 10mg QD Atogepant 30 mg QD Atogepant 30 mg BID Atogepant 60 mg QD Atogepant 60 mg BID Placebo
3101-301-002 ADVANCE	ja	ja ^a	abgeschlossen	12 Wochen	Atogepant 10 mg QD Atogepant 30 mg QD Atogepant 60 mg QD Placebo
3101-303-002 PROGRESS	ja	ja ^a	abgeschlossen	12 Wochen	Atogepant 30 mg BID Atogepant 60 mg QD Placebo
3101-304-002 ELEVATE	ja	ja ^a	abgeschlossen	12 Wochen	Atogepant 60 mg QD Placebo
3101-302-002 (Safety)	ja	ja ^a	abgeschlossen	52 Wochen	Atogepant 60 mg QD Standard of Care (orale konventionelle Migräne-Prophylaxe nach Maßgabe des Arztes)
TEMPLE	nein	ja	laufend	24 Wochen	Atogepant 60 mg QD Topiramat (50 mg, 75 mg oder 100 mg / Tag)
RELEASE	nein	ja	laufend	12 Wochen	Atogepant 10mg QD Atogepant 30 mg QD Atogepant 60 mg QD Placebo
<p>a: Der Sponsor der Studie war das pharmazeutische Unternehmen Allergan, welches zwischenzeitlich von AbbVie übernommen wurde.</p> <p>BID: zweimal täglich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; QD: einmal täglich</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es sind für das zu bewertende Arzneimittel alle RCTs aufgelistet, die im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, und die im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt wurden oder noch laufend sind (Stand: 16.12.2024).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CGP-MD-01	Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert). Die Studie wird nicht für einen indirekten Vergleich berücksichtigt. Zwar kann die Studie vereinzelt Patienten enthalten, die formal der Population B zuzuordnen sind, diese können aber auf Basis der vorhandenen Dokumentation nicht separat ausgewertet werden.
3101-302-002 (Safety)	Kein Vergleich mit der ZVT für Population B
TEMPLE	Laufende Studie ohne Ergebnisse Kein Vergleich mit der ZVT für Population B
RELEASE	Laufende Studie ohne Ergebnisse.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

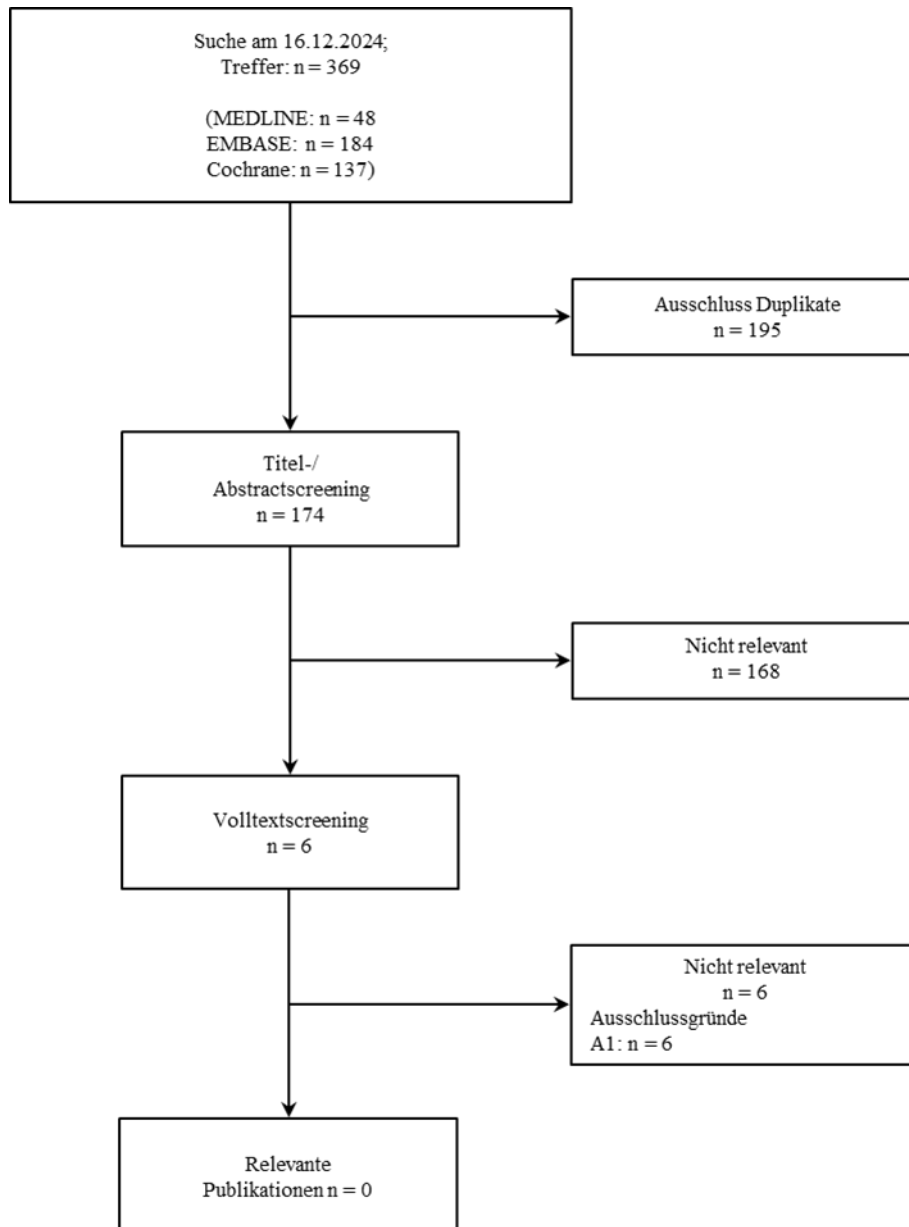


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Atogepant) für einen indirekten Vergleich

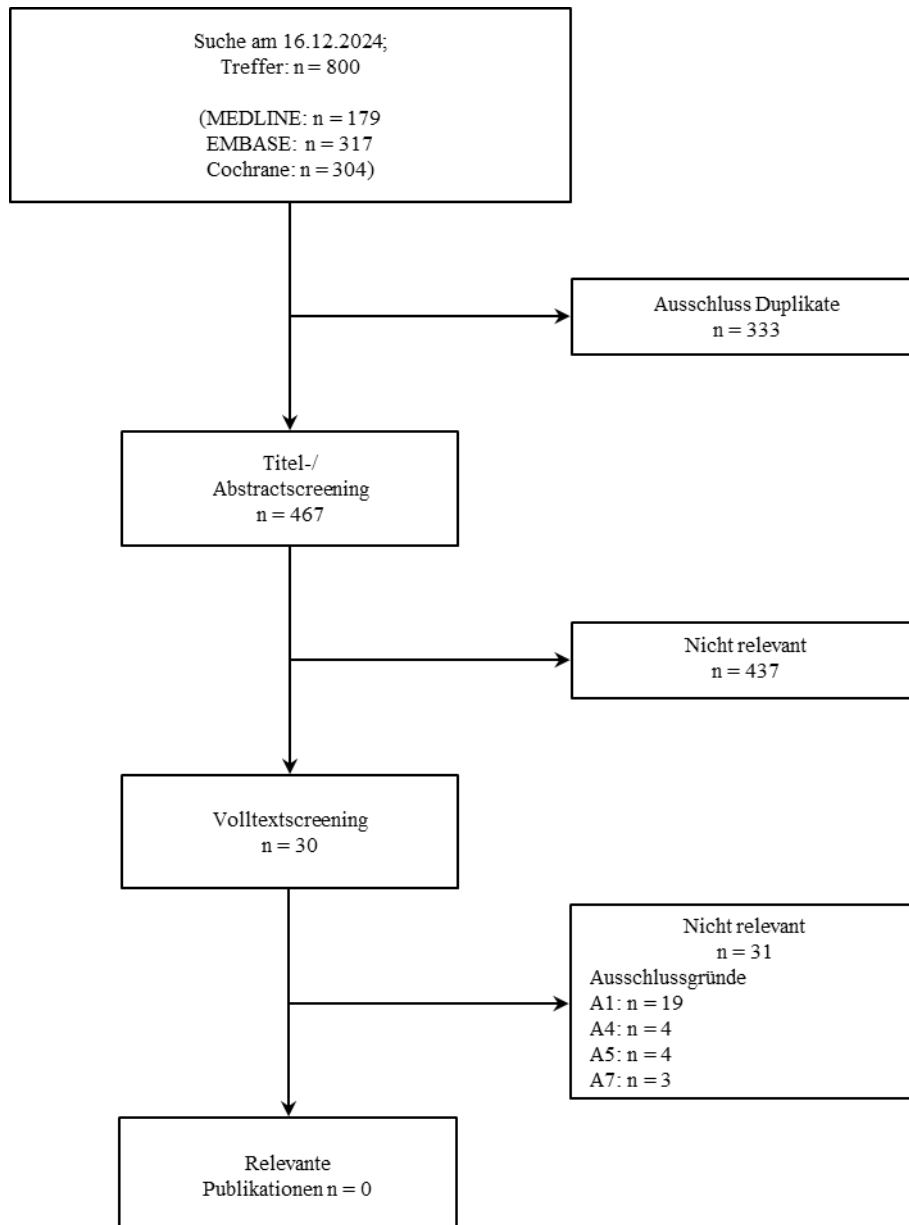


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Erenumab für einen indirekten Vergleich vs. Atogepant

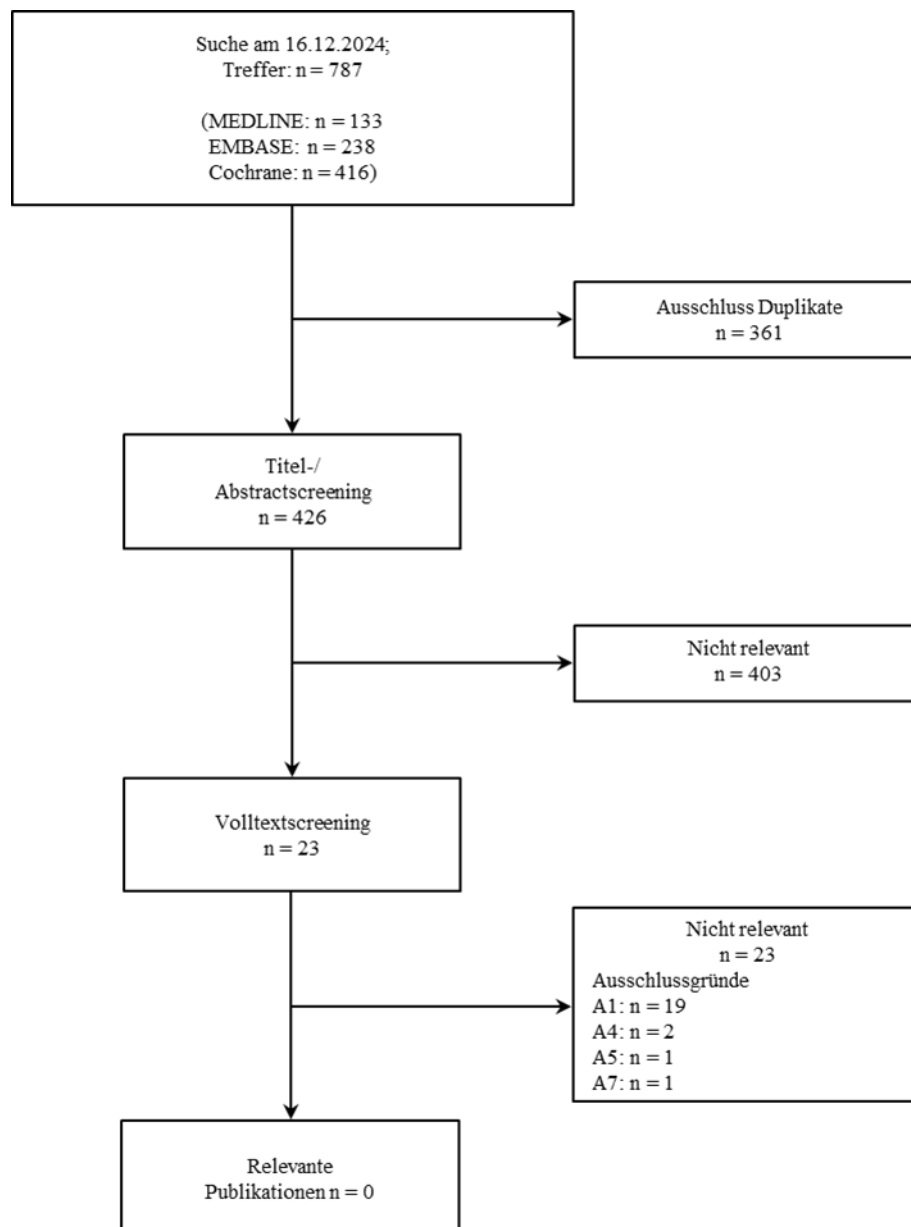


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Fremanezumab für einen indirekten Vergleich vs. Atogepant

Im Rahmen der bibliographischen Recherche wurden Publikationen der Studien ADVANCE, PROGRESS und ELEVATE (Atogepant) sowie FOCUS (Fremanezumab) und LIBERTY (Erenumab) identifiziert und im Volltext gescreent. Dabei handelt es sich allerdings um Publikationen zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation ohne Einschränkung auf die AMNOG-Population B, weshalb die Publikationen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche in AMNOG-Population B

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Atogepant-Studien (Atogepant vs. Placebo)				
ELEVATE	Clinicaltrials.gov: NCT04740827 [60] EudraCT: 2019-003448-58 [61] WHO ICTRP: NCT04740827 [62]	Ja	Ja ^b	abgeschlossen
ADVANCE	Clinicaltrials.gov: NCT03777059 [63] WHO ICTRP: NCT03777059 [64]	Ja	Ja ^b	abgeschlossen
PROGRESS	Clinicaltrials.gov: NCT03855137 [65] EudraCT: 2018-004337-32 [66] WHO ICTRP: NCT03855137 [67]	Ja	Ja ^b	abgeschlossen
Erenumab-Studie (Erenumab vs. Placebo)				
LIBERTY	Clinicaltrials.gov: NCT03096834 [68] EudraCT: 2016-002211-18 [69] WHO ICTRP: 2016-002211-18-CZ [70]	Nein	Ja ^b	abgeschlossen
Fremanezumab-Studie (Fremanezumab vs. Placebo)				
FOCUS	Clinicaltrials.gov: NCT03308968 [71] EudraCT: 2017-002441-30 [72] WHO ICTRP: NCT03308968 [73]	Nein	Ja ^b	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Es liegt keine Publikation für die bewertungsrelevante Population vor.</p> <p>WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherche wurde am 17.12.2024 durchgeführt.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-27: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche für AMNOG-Population B

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Atogepant-Studien (Atogepant vs. Placebo)				
ELEVATE	-	Ja	Ja ^b	Ja
ADVANCE	-	Ja	Ja ^b	Ja
PROGRESS	-	Ja	Ja ^b	Ja
Erenumab-Studie (Erenumab vs. Placebo)				
LIBERTY	<ul style="list-style-type: none"> • G-BA Beschluss Erenumab D-407 [8] • Tragende Gründe zum Beschluss von Erenumab D-407 [49] • IQWiG Nutzenbewertung von Erenumab D-407 [43] • Zusammenfassende Dokumentation zur Nutzenbewertung von Erenumab [74] 	Nein	Ja ^b	Ja
Fremanezumab-Studie (Fremanezumab vs. Placebo)				
FOCUS	<ul style="list-style-type: none"> • IQWiG Nutzenbewertung von Fremanezumab D-460 (A19-44) [50] • IQWiG-Addendum zur Nutzenbewertung von Fremanezumab D-460 (A19-82) [45] • G-BA Beschluss Fremanezumab D-460 [7] • Tragende Gründe zum Beschluss von Fremanezumab D-460 [38] • Zusammenfassende Dokumentation zur Nutzenbewertung von Fremanezumab [75] 	Nein	Ja ^b	Ja
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>b: Es liegt keine Publikation für die bewertungsrelevante Population vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 17.12.2024 durchgeführt. Dabei wurde das Nutzenbewertungsverfahren D-407 zu Erenumab und D-460 zu Fremanezumab identifiziert.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-28: Studienpool Komparator 1 (ELEVATE vs. LIBERTY) und Studienpool Komparator 2 (ELEVATE + ADVANCE + PROGRESS vs. FOCUS) – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Atogepant vs. Placebo						
ELEVATE	Nein	Ja	Nein	Ja [41]	Ja [60-62]	Ja [76] ^f
ADVANCE	Ja	Ja ^e	Nein	Ja [77]	Ja [63, 64]	Ja [78, 79] ^f
PROGRESS	Ja	Ja ^e	Nein	Ja [80]	Ja [65-67]	Ja [81] ^f
Erenumab vs. Placebo						
LIBERTY	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [68-70]	Ja [8, 43, 44, 49, 74, 82-85] ^f
Fremanezumab vs. Placebo						
FOCUS	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [71-73]	Ja [7, 38, 45, 50, 75, 86-92] ^f
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Der Sponsor der Studie war das pharmazeutische Unternehmen Allergan, welches zwischenzeitlich von AbbVie übernommen wurde.</p> <p>f: Die aufgeführten Publikationen enthalten keine Daten für die bewertungsrelevante Population.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Ähnlichkeit der herangezogenen Studien ist eine grundlegende Voraussetzung für die Durchführung eines indirekten Vergleichs. Die identifizierten Studien werden daher im

nächsten Schritt auf ihre Ähnlichkeit geprüft. Dabei werden folgende Charakteristika untersucht:

- Studiencharakteristika (Abschnitt 4.3.2.1.2)
- Patientencharakteristika (Abschnitt 4.3.2.1.2)
- Endpunktcharakteristika (Abschnitt 4.3.2.1.3.1).

Die Homogenitätsprüfung erfolgt auf Endpunktebene und wird in Abschnitt 4.3.2.1.3.1 dargestellt.

Die Begründung für die Auswahl der verwendeten Komparatoren und der jeweils relevanten Studienpools unter Berücksichtigung der Ähnlichkeit der jeweils eingeschlossenen Studien wurde zudem bereits in Abschnitt 4.3.2.1 erörtert.

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

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

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

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

Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich (Atogepant)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ELEVATE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18-80 Jahre) mit episodischer Migräne (4-14 Migränetage/Monat) und Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika	<ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 60 mg QD (N= 157) • Placebo (N = 158) davon relevante Teilpopulation (AMNOG-Population B gemäß Ausführungen in Abschnitt 4.2.2): <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 60 mg QD (n = 126) • Placebo (n = 129) 	Screening: 4 Wochen Doppelblinde Behandlung: 12 Wochen Sicherheits-Follow-up: 4 Wochen Keine Interims-analyse	73 Zentren in: Kanada, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Vereinigtes Königreich, USA 3/2021 – 8/2022	Primärer Endpunkt: Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat über 12 Wochen gegenüber dem Baselinewert Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamt mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl randomisierter Patienten (ITT-Population); n: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT-Population) in AMNOG-Population B; QD: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

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

Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche (Komparator 1/Erenumab)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LIBERTY ^a	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥18 - ≤ 65 Jahre) Patienten mit episodischer Migräne (definiert als 4-14 Migränetage pro Monat) und Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne- Prophylaktika	<ul style="list-style-type: none"> • Erenumab 140 mg (N = 121) • Placebo (N= 125) davon relevante Teilpopulation [44]: <ul style="list-style-type: none"> • Erenumab 140 mg (n = 88) • Placebo (n =105) 	Run-in (Screening und Baseline): 4-6 Wochen Doppelblinde Behandlung: 12 Wochen Offene Behandlung: 156 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen	59 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik Vereinigtes Königreich 03/2017- 10/2017	Primärer Endpunkt: Migränetage/Monat-50 %- Responderrate in Monat 3 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a: Die Angaben wurden Modul 4 des Herstellerdossiers bzw. der Nutzenbewertung zu Erenumab übernommen [44]. ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl randomisierter Patienten (ITT-Population); n: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT-Population) in der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich (Atogepant)

Studie	Atogepant	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ELEVATE	Filmdröge mit Atogepant 60 mg zur oralen Einnahme, 1× täglich	Placebo zur oralen Einnahme analog zu Atogepant, 1× täglich	<p>Erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der (akuten) Migräne: <ul style="list-style-type: none"> - Pharmakologische Interventionen: Triptane, Ergot-Derivate, Analgetika (einschließlich Paracetamol, Metamizol), nicht steroidale Antirheumatika, Antiemetika - Nicht-pharmakologische Interventionen z. B. Biofeedback, Psychotherapie, Akupunktur, Vagusnervstimulation, supraorbitale transkutane Nervenstimulation, transkranielle Magnetstimulation • Eine Therapie, die für das Wohlergehen des Patienten als notwendig erachtet wird, kann nach dem Ermessen des Prüfers durchgeführt werden. <p>Weitere erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspirin zur Herzprophylaxe • Fortführung einer stabilen Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Erenumab für den indirekten Vergleich (Komparator 1)

Studie	Erenumab	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
LIBERTY ^a	Erenumab 2-mal 70 mg (140 mg) als subkutane Injektion alle 4 Wochen für 12 Wochen	Placebo 2-mal als subkutane Injektion alle 4 Wochen für 12 Wochen	Erlaubte Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakologische Interventionen zur Akutbehandlung der Migräne nach Bedarf. • nicht pharmakologische Interventionen (z. B. Biofeedback, Psychotherapie, Akupunktur oder andere lokal zugelassene oder empfohlene Interventionen zur Migränebehandlung)
<p>a: Die Angaben wurden Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen und der Nutzenbewertung zu Erenumab [44] und auf die vorliegende Datensituation adaptiert.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Tabelle 4-33: Charakterisierung der AMNOG-Population B – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Erenumab für den indirekten Vergleich (Komparator 1)

Population B	ELEVATE		LIBERTY	
	Atogepant (N = 123)	Placebo (N = 127)	Erenumab (N = 86)	Placebo (N = 104)
Demografische Baseline-Werte				
Alter				
Mittelwert (SD)	41,0 (10,4)	43,1 (10,3)	43,8 (10,5)	44,6 (11,0)
Geschlecht, n (%)				
weiblich	110 (89,4)	115 (90,6)	81 (94,2)	88 (84,6)
männlich	13 (10,6)	12 (9,4)	19 (22,1)	12 (11,5)
Geografische-Region, n (%)				
Nordamerika	16 (13,0)	16 (12,6)	k.A. ^a	k.A. ^a
Europa	107 (87,0)	111 (87,4)	k.A. ^a	k.A. ^a
<i>davon Deutschland</i>	<i>18 (14,6)</i>	<i>16 (12,6)</i>	k.A.	k.A.
Ostasien	0 (0,0)	0 (0,0)	k.A. ^a	k.A. ^a
Abstammung, n (%)				
Weiß	116 (94,3)	122 (96,1)	77 (89,5)	95 (91,3)
Andere	7 (5,7)	5 (3,9)	9 (10,5)	9 (8,7)
Krankheitsspezifische Merkmale				
Migräne Subtyp, n (%)				
EM	123 (100)	127 (100)	86 (100)	104 (100)
CM	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsdauer (Jahre)				
Mittelwert (SD)	20,3 (11,3)	19,9 (11,2)	26,1 (12,2)	23,8 (11,0)

Anzahl der Migränetage (Tage/Monat)				
Mittelwert (SD)	9,4 (2,5)	9,4 (2,2)	9,1 (2,3)	9,1 (2,5)
Anzahl der Kopfschmerztag (Tage/Monat)				
Mittelwert (SD)	10,3 (2,4)	10,1 (2,4)	9,9 (2,5)	9,9 (2,5)
Migräne Diagnose, n (%)				
Mit Aura	22 (17,9)	28 (22,0)	k.A.	k.A.
Ohne Aura	82 (66,7)	76 (59,8)	k.A.	k.A.
Mit und ohne Aura	19 (15,4)	23 (18,1)	k.A.	k.A.
Migräne-Vortherapie/Therapie				
Anzahl der fehlgeschlagenen Behandlungen mit konventioneller Migräne-Prophylaxe, n (%)				
1	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (6,8) ^c	2 (1,9) ^c
2	59 (48,0)	59 (46,5)	44 (50,0)	66 (62,9)
3	52 (42,3)	53 (41,7)	33 (37,5)	28 (26,7)
4	12 (9,8)	15 (11,8)	5 (5,7)	9 (8,6)
Anzahl der Tage/Monat mit Gebrauch von Akutmedikation				
Mittelwert (SD)	k.A. ^b	k.A. ^b	4,6 (2,9)	4,4 (2,8)
Medikamente zur Migräneprävention in der Vergangenheit, n (%)				
Ja	123 (100,0)	127 (100,0)	k.A. ^d	k.A. ^d
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	k.A.	k.A.
Akute medikamentöse Therapie				
Ja	123 (100,0)	124 (97,6)	k.A. ^e	k.A. ^e
Nein	0 (0,0)	3 (2,4)	k.A. ^e	k.A. ^e
Studie				
Therapieabbruch, n (%)				
	10 (7,9)	4 (3,1)	3 (3,4)	3 (2,9)
<p>Die Angaben zu LIBERTY wurden aus Modul 4 des Herstellerdossiers [44] und der IQWiG Nutzenbewertung [43] übernommen.</p> <p>a: Gemäß den Angaben des Herstellers wurde die Studie LIBERTY primär in europäischen Zentren durchgeführt und rund 27 % der Patienten stammen aus deutschen Zentren. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich die Verteilung in der AMNOG-Population B wesentlich anders verhält.</p> <p>b: In der Gesamtpopulation der Studie ELEVATE lag der Mittelwert (SD) 7,7 (3,35) im Placebo-Arm und bei 7,5 (2,95) im Atogepant-Arm. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich die Verteilung in der AMNOG-Population B wesentlich anders verhält.</p> <p>c: Zusätzlich mindestens 1 Nichteignung für eine Therapie mit Propranolol / Metoprolol, Topiramate, Flunarizin, Amitriptylin</p> <p>d: Da es sich bei LIBERTY um eine Treatment-Failure-Studie handelt, ist davon auszugehen, dass alle Patienten in der Vergangenheit eine Migräneprävention erhielten.</p> <p>e: In der Studie LIBERTY war gemäß Einschätzung des G-BA eine Begleittherapie im Sinne einer BSC umgesetzt. Entsprechend ist davon auszugehen, dass allen Patienten eine adäquate Therapie der akuten Migräne zur Verfügung stand.</p> <p>CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; FAS: Full Analysis Set; k.A.: keine Angabe; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der mITT-Population (Atogepant) bzw. der FAS-Population (Erenumab) der AMNOG-Population B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten

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

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

Studiendesign und -dauer

ELEVATE

Bei der Studie ELEVATE handelt es sich um eine multizentrische randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Atogepant zur Migräne-Prophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne (4-14 Tage/Monat) und Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Europa und Asien/Pazifik), Anzahl der Migränetage während des Screening-/Baseline-Phase (4 bis < 8 und ≥ 8) und Anzahl der Klassen von fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungen (2 und > 2).

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (18-80 Jahre) mit mindestens einer einjährigen Historie von episodischer Migräne (4 bis 14 Migränetage/Monat) mit oder ohne Aura, die einer Diagnose gemäß ICHD-3 entspricht. Insgesamt wurden 315 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Atogepant (N = 157) oder Placebo (N = 158) zugeteilt. Die Gabe von Atogepant erfolgte gemäß Fachinformation [2].

Um für einen indirekten Vergleich eine vergleichbare Patientenpopulation zu definieren, wurden bei der post hoc Bestimmung der AMNOG-Population B alle Patienten der Studie berücksichtigt, die auf mindestens zwei der folgenden medikamentösen Therapien /Wirkstoffklassen nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder kontraindiziert sind: Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol), Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin oder Valproinsäure (siehe Abschnitt 4.2.2). In der Studie ELEVATE erfüllten 255 der eingeschlossenen Patienten die Kriterien der bewertungsrelevanten AMNOG-Population B.

Die eingeschlossenen Patienten der AMNOG-Population B (basierend auf der ITT-Population) verteilen sich wie folgt auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme:

- Atogepant 60 mg (n = 126)
- Placebo (n = 129)

Für Analysen im Dossier wird für die bewertungsrelevante AMNOG-Population B wie im Studienprotokoll präspezifiziert die mITT-Population herangezogen, die sich wie folgt auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme verteilt:

- Atogepant 60 mg (n = 123)
- Placebo (n = 126)

Die ELEVATE-Studie begann mit einer 4-wöchigen Screening-/Baseline-Phase. Im weiteren Verlauf wurde über vier Wochen die Eignung zur Randomisierung anhand der Migränehäufigkeit (4-14 Migränetage/Monat) und der Fähigkeit, das elektronische Migränetagebuch zuverlässig auszufüllen (mindestens 20 von 28 Tagen im eDiary ausgefüllt), erhoben. Patienten, welche die 4-wöchige Screening-/Baseline-Phase abgeschlossen haben und alle Teilnahme-kriterien erfüllt haben, wurden anschließend für die 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase randomisiert. Die Patienten erhielten in der Studie entweder die gemäß Fachinformation empfohlene Dosis von 60 mg Atogepant 1× täglich [2] oder Placebo 1 x täglich (+ BSC). Nach Woche 12 bzw. Behandlungsende wurden die Patienten im Rahmen der Studie 4 Wochen nachbeobachtet. Das Design der Studie ELEVATE ist nachfolgend in Abbildung 4-7 dargestellt.

Primärer Endpunkt der Studie ELEVATE war die Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der Migränetage/Monat über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber dem Baselinewert. Zusätzlich wurden patientenrelevante sekundäre Endpunkte aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ausgewertet.

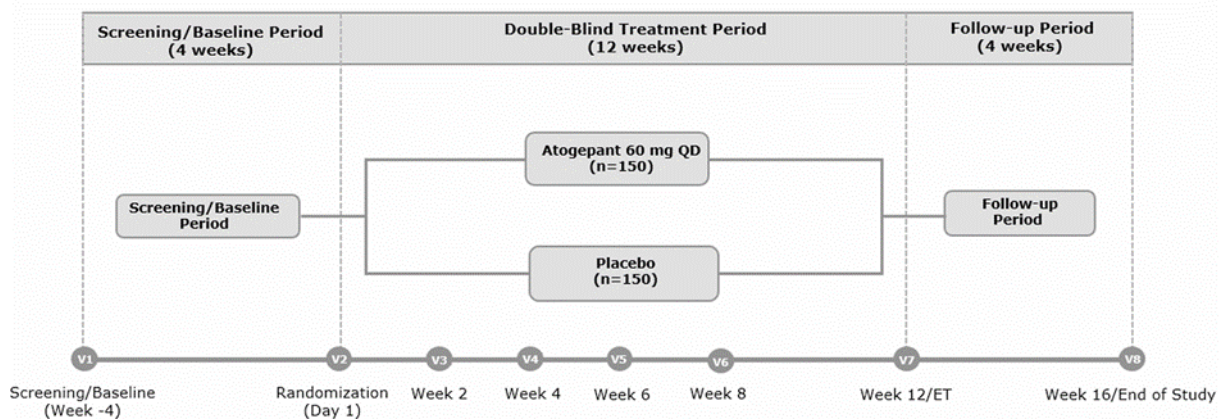


Abbildung 4-7: Studiendesign der Studie ELEVATE [93]

n = Anzahl der geplanten Patienten

Erlaubte Begleitmedikation in der Studie ELEVATE

Wie im Abschnitt 4.3.2.1 beschrieben waren in der Studie medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien im Sinne von BSC erlaubt und umgesetzt. Dies konnten sowohl pharmakologische Interventionen (Triptane, Ergot-Derivate, Analgetika [einschließlich Paracetamol, Metamizol], nicht steroidale Antirheumatika, Antiemetika) als auch nicht-pharmakologische Interventionen (z. B. Psychotherapie, Akupunktur, Vagusnervstimulation, supraorbitale transkutane Nervenstimulation, transkranielle Magnetstimulation) sein. Somit

sind die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffgruppen (Analgetika und Triptane), die in erster Linie für die Behandlung der akuten Migräneattacke empfohlen werden, durch die in der Studie zugelassene Akutmedikation abgedeckt [14]. Ebenso standen den Patienten laut Leitlinie empfohlene nicht medikamentöse Therapieoptionen (z. B. psychotherapeutische Verfahren und Lebensstilveränderungen wie kognitive Verhaltenstherapie, Entspannungsverfahren, Vasokonstriktionstraining, Biofeedback, Ausdauersport oder zuckerarme, fettarme oder ketogene Diäten) zur Verfügung, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten [14]. Zudem konnte eine Therapie, die für das Wohlergehen des Patienten als notwendig erachtet wurde, nach dem Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden. Somit ist Placebo + BSC in der Studie ELEVATE umgesetzt.

LIBERTY

Bei der Studie LIBERTY handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Erenumab zur Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit episodischer Migräne (4-14 Tage/Monat) und Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der in der Baseline-Phase ermittelten Migränehäufigkeit (4-7 Migränetag/Monat vs. 8-14 Migränetag/Monat).

Insgesamt wurden 246 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Erenumab (N = 121) oder Placebo (N = 125) zugeteilt. Für die Nutzenbewertung hat der pU aus der Studie post hoc die AMNOG-Population B berechnet [43].

Die eingeschlossenen Patienten der AMNOG-Population B verteilen sich wie folgt auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme:

- Erenumab 140 mg (n = 88)
- Placebo (n = 105)

Für Analysen im Dossier wird für die bewertungsrelevante AMNOG-Population B das FAS herangezogen, die sich wie folgt auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme verteilt:

- Erenumab 140 mg (n = 86)
- Placebo (n = 104)

Beginnend mit einer 6-wöchigen Run-in-Phase wurde zunächst ein Screening (2 Wochen) der Patienten durchgeführt. Im weiteren Verlauf wurde über vier Wochen die Eignung zur Randomisierung anhand der Migränehäufigkeit (mindestens vier Migränetag/Monat) und der Fähigkeit, das elektronische Migränetagebuch zuverlässig auszufüllen ($\geq 80\%$ Compliance), erhoben. Während der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase erhielten die Patienten entweder Erenumab 140 mg oder Placebo, beides als jeweils zwei subkutane Injektionen. Die Injektionen fanden an Tag 1, Woche 4 und Woche 8 statt. Gemäß Fachinformation wird eine Dosis von 70 mg Erenumab empfohlen, allerdings können manche Patienten von einer Dosis von 140 mg profitieren [23]. Der Einsatz von 140 mg in der Studie LIBERTY ist wie in der

Nutzenbewertung von Erenumab beschrieben von der Zulassung umfasst [43]. Dies wurde auf Nachfrage von Novartis von der zuständigen Zulassungsbehörde bestätigt [43]. Entsprechend wurde die LIBERTY-Studie als relevant für die Nutzenbewertung erachtet und darauf basierend ein Zusatznutzen für die gesamte Population B ausgesprochen [8].

Primärer Endpunkt der Studie LIBERTY war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat $\geq 50\%$ in den letzten 4 Wochen der 3-monatigen Behandlung, also den Wochen 9-12. Zusätzlich wurden patientenrelevante Endpunkte aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ausgewertet.

Erlaubte Begleitmedikation in der Studie LIBERTY

Als Begleittherapie waren pharmakologische Therapien/Interventionen für die Akutbehandlung von Attacken sowie auch nicht-pharmakologische Therapien/Interventionen wie Biofeedback, Psychotherapie, Akupunktur oder andere Interventionen erlaubt. In der Studie ist – auch gemäß Einschätzung des G-BA [49] – BSC adäquat umgesetzt (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Studienpopulationen

ELEVATE

Nachfolgend werden die relevanten Patientencharakteristika zu Studienbeginn bezogen auf die bewertungsrelevante AMNOG-Population B der Studie ELEVATE beschrieben. Weitere Details finden sich zudem in Tabelle 4-33.

Demografische Baseline-Werte

Der Altersdurchschnitt der Patienten der Studie ELEVATE lag im Atogepant-Arm bei 41,0 Jahren und im Placebo-Arm bei 43,1 Jahre. Mit 89,4 % war der Großteil der Atogepant-Patienten und 90,6 % der Placebo-Patienten weiblich und mit 94,3 % im Atogepant-Arm und 96,1 % im Placebo-Arm weißer Abstammung.

Krankheitsspezifische Merkmale

Bei den Patienten in der ELEVATE-Studie handelt es sich um Patienten mit episodischer Migräne. Diese Patienten wiesen sowohl im Atogepant- als auch im Placebo-Arm eine Anzahl von 9,4 Migränetagen/Monat auf. Damit einher ging eine Anzahl von ca. 10 Kopfschmerztagen/Monat (Atogepant: 10,3 Tage/Monat; Placebo: 10,1 Tage/Monat). Die mittlere Erkrankungsdauer betrug bereits ca. 20 Jahre (Atogepant: 20,3 Jahre; Placebo: 19,9 Jahre).

Migräne-Vortherapie/Therapie

Alle Patienten der Studie ELEVATE haben entsprechend der Definition der AMNOG Population B in der Vergangenheit bereits Medikamente zur Migräne-Prophylaxe oder auch akute medikamentöse Therapien erhalten. Die AMNOG-Population B der Atogepant-Studie wurde für das vorliegende Nutzendossier post hoc ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.2). Der Großteil der eingeschlossenen Patienten wies zwei fehlgeschlagene Behandlungen mit unterschiedlichen Migräne-Prophylaktika auf (Atogepant: 48,0 %; Placebo: 46,5 %). Gefolgt

von drei fehlgeschlagenen Behandlungen (Atogepant: 42,3 %; Placebo: 41,7 %) und vier fehlgeschlagenen Behandlungen mit Migräne-Prophylaktika (Atogepant: 9,8 %; Placebo: 11,8 %).

LIBERTY

Nachfolgend werden die relevanten Patientencharakteristika zu Studienbeginn bezogen auf die bewertungsrelevante AMNOG-Population B der Studie LIBERTY beschrieben. Weitere Details finden sich zudem in Tabelle 4-33.

Demografische Baseline-Werte

Der Altersdurchschnitt der Patienten der Studie LIBERTY lag im Erenumab-Arm bei 43,8 Jahren und im Placebo-Arm bei 44,6 Jahre. Mit 94,2 % war der Großteil der Erenumab-Patienten und 84,6 % der Placebo-Patienten weiblich und mit 89,5 % im Erenumab-Arm und 91,3 % im Placebo-Arm weißer Abstammung.

Krankheitsspezifische Merkmale

Bei den Patienten in der LIBERTY-Studie handelt es sich um Patienten mit episodischer Migräne. Diese Patienten wiesen sowohl im Erenumab- als auch im Placebo-Arm eine Anzahl von 9,1 Migränetagen/Monat auf. Damit einher ging in beiden Armen eine Anzahl von 9,9 Kopfschmerztage/Monat. Die Erkrankung dauerte im Mittel bereits über 20 Jahre an (Erenumab: 26,1 Jahre; Placebo: 23,8 Jahre).

Migräne-Vortherapie/Therapie

Die Patienten der Studie LIBERTY haben entsprechend der Definition der AMNOG Population B in der Vergangenheit bereits Medikamente zur Migräne-Prophylaxe oder auch akute medikamentöse Therapien erhalten. Der Großteil der eingeschlossenen Patienten weist zwei fehlgeschlagene Behandlungen mit unterschiedlichen Migräne-Prophylaktika auf (Erenumab: 50,0 %; Placebo: 62,9 %). Gefolgt von drei fehlgeschlagenen Behandlungen (Erenumab: 37,5 %; Placebo: 26,7 %) und vier fehlgeschlagenen Behandlungen mit Migräne-Prophylaktika (Erenumab: 5,7 %; Placebo: 8,6 %). Zudem verwendeten die Patienten der LIBERTY-Studie im Durchschnitt an ca. 4,5 Tagen/Monat migränespezifische Akutmedikation.

Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme für die ELEVATE und LIBERTY

Die Ähnlichkeit der herangezogenen Studien ist die wesentliche Voraussetzung für die Durchführung des indirekten Vergleichs von Atogepant gegenüber Erenumab. Für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis indirekter Vergleiche müssen grundsätzlich folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Ähnlichkeit der Studien
- Homogenität der Ergebnisse
- Konsistenz

Es wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt. Da keine direkte Evidenz vorliegt ist eine Prüfung der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz nicht möglich. Da auf keiner Seite des indirekten Vergleichs mehr als eine Studie herangezogen wird, entfällt die Prüfung der Homogenität ebenfalls. Die Ähnlichkeit der Studien wird im Folgenden diskutiert.

Studiendesign

Die Studien ELEVATE und LIBERTY sind hinsichtlich ihres Studiendesigns vergleichbar. Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien, in der die Randomisierung der Studienteilnehmer adäquat erfolgte. In beiden Studien wurden die Patienten auf für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme Atogepant/Erenumab und Placebo randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug jeweils 12 Wochen (siehe Abschnitt 4.3.2.1). Das Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingeschätzt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2)

Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studienpopulationen

In den Studien ELEVATE und LIBERTY wurden explizit Patienten mit episodischer Migräne mit 4 bis 14 Migränetagen pro Monat und vorangegangenem Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika untersucht. Die Studien zeigen eine größtmögliche Ähnlichkeit hinsichtlich ihrer Ein- und Ausschlusskriterien und der daraus resultierenden Studienpopulation. Darüber hinaus sind die demografischen Baseline-Werte in den Studien ELEVATE und LIBERTY vergleichbar. Die Studienpopulation ist studienübergreifend im Mittel 40 Jahre alt, zum Großteil weiblich und von weißer Abstammung. Auch in den krankheitsspezifischen Merkmalen liegt eine große Ähnlichkeit der Studien ELEVATE und LIBERTY vor: Die Anzahl von Migränetagen von 9,4 bzw. 9,1 pro Monat ist in der gleichen Größenordnung. Gleiches gilt für die monatlichen Kopfschmerztagen (im Mittel ca. 10 Tage in beiden Studien und allen Behandlungsgruppen). In beiden Studienpopulationen dauert die Erkrankung bereits ca. 20 Jahre an. Der Großteil der eingeschlossenen Patienten der beiden Studienpopulationen weist zudem zwei fehlgeschlagene Behandlungen mit unterschiedlichen Migräne-Prophylaktika auf (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1).

Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Als Brückenkomparator dient Placebo (einschließlich einer adäquaten Begleittherapie im Sinne einer BSC, siehe Abschnitt 4.2.5.6). Bei den Studien ELEVATE und LIBERTY handelt es sich um placebokontrollierte Studien, bei denen jeweils BSC adäquat umgesetzt wurde. In beiden Studien standen den Patienten verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten (zur detaillierteren Beschreibung siehe oben sowie Abschnitt 4.3.2.1). Der Brückenkomparator Placebo (als adäquate Umsetzung von BSC) wurde in den eingeschlossenen Studien vergleichbar operationalisiert.

Patientenrelevante Endpunkte

In den Studien ELEVATE und LIBERTY wurden Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Für die Zusatznutzen-Bewertung von Erenumab (D-407) wurden vom G-BA Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, Migränetage/Monat, EQ-5D VAS, HIT-6 und Nebenwirkungen (UE, SUE, Abbruch wegen UE) herangezogen und es liegen auch Ergebnisse aus der Studie ELEVATE für Atogepant vor, sodass ein indirekter Vergleich für diese Endpunkte prinzipiell möglich ist²². Die Reduktion der Migränetage/Monat wurde in der Studie LIBERTY jedoch abweichend operationalisiert. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten, wurde die Operationalisierung des Endpunkts „Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ / $\geq 75\%$ / 100% “ sowie die Anzahl der Migränetage/Monat (Veränderung gegenüber Baseline) post hoc für die Studie ELEVATE an die Operationalisierung der LIBERTY-Studie angepasst. Somit konnten vergleichbare und vergleichbar operationalisierte Endpunkte analysiert und damit eine Bewertung in allen relevanten Endpunktkategorien ermöglicht werden (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1 sowie Tabelle 4-41, [94]).

Fazit

Aufgrund der Ähnlichkeit des Studiendesigns, der Studienpopulation, des Brückenkomparators und der erhobenen Endpunkte der Studien ELEVATE und LIBERTY können diese für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator (Placebo) herangezogen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Patientencharakteristika der Studie ELEVATE sowie zentrale Aspekte der Studiedurchführung sprechen für eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Studie wurde in nordamerikanischen und europäischen Studienzentren durchgeführt und spiegelt gut den deutschen Versorgungsstandard wider (z. B. hinsichtlich der vorherigen konventionellen Migräne-Prophylaktika [14, 76]). Für das Nutzendossier wurden Patienten betrachtet, die auf ≥ 2 in Deutschland zugelassene bzw. in der deutschen Leitlinie als Medikamente mit hoher Evidenz empfohlene Migräne-Prophylaktika [14] versagt hatten oder für diese nicht geeignet waren (zur Begründung siehe Abschnitt 4.2.2). Dadurch wird die jeweilige Teilpopulation auf solche Patienten beschränkt, die den deutschen Versorgungskontext bestmöglich abbilden. Die Anwendung von Atogepant entspricht der deutschen Fachinformation. Zur Beurteilung des Therapieansprechens kamen in der Studie valide Instrumente zum Einsatz, die auch im klinischen Alltag in Deutschland verwendet werden und u. a. in der deutschen Migräneleitlinie Erwähnung finden [14, 40].

Auch hinsichtlich der zentralen Einschlusskriterien der Studienpopulation ergeben sich keine wesentlichen Abweichungen gegenüber der in Deutschland relevanten Zielpopulation der

²² Der ebenfalls im Erenumab-Beschluss dargestellte Endpunkt Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) zur Untersuchung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität, wurde in nachfolgenden Nutzenbewertungen nicht mehr eingeschlossen [6, 7], da für die Nutzenbewertung ausschließlich Frage 6 als patientenrelevant eingeschätzt wird und dieser Aspekt bereits durch das Instrument HIT-6 genauer und umfassender abgebildet wird. Daher wurde für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die bei den Patienten ermittelten Baselinewerte entsprechen im Wesentlichen den in der Literatur beschriebenen Werten. So ist aus der Literatur bekannt, dass Migräne häufig im Alter zwischen 20 und 50 Jahren auftritt [95-97]. Dabei sind Frauen häufiger betroffen als Männer [95-100]. Diese Alters- und Geschlechtsverteilung spiegelt sich auch in den Baseline-Daten der Studien ELEVATE wider.

Die Studie LIBERTY wurde bereits zur Nutzenbewertung von Erenumab herangezogen. Aufgrund der demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Studienpopulation lässt sich auf eine gute Übertragbarkeit der Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext schließen.

Zusammenfassend kann von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien und des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

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

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

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich (Atogepant)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ELEVATE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18-80 Jahre) mit episodischer Migräne (4-14 Migränetage/Monat) und Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika	<ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 60 mg QD (N = 157) • Placebo (N = 158) davon relevante Teilpopulation (AMNOG-Population B gemäß Ausführungen in Abschnitt 4.2.2): <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 60 mg QD (n = 126) • Placebo (n = 129) 	Screening: 4 Wochen Doppelblinde Behandlung: 12 Wochen Sicherheits-Follow-up: 4 Wochen Keine Interims-analyse	73 Zentren in: Kanada, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Vereinigtes Königreich, USA 3/2021-8/2022	Primärer Endpunkt: Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat über 12 Wochen gegenüber dem Baselinewert Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
ADVANCE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18-80 Jahre) mit episodischer Migräne mit durchschnittlich	<ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 10 mg^a QD (N = 222) 	Screening: 4 Wochen	USA 12/2018-6/2020	Primärer Endpunkt: Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat über 12

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		4 bis 14 Migränetage/Monat innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening	<ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 30 mg^a QD (N = 230) • Atogepant 60 mg QD (N = 235) • Placebo (N = 223) davon relevante Teilpopulation (AMNOG-Population B gemäß Ausführungen in Abschnitt 4.2.2): <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 60 mg QD (n = 27) • Placebo (n = 18) 	Doppelblinde Behandlung: 12 Wochen Follow-up: 4 Wochen Keine Interimsanalyse		Wochen gegenüber dem Baselinewert Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
PROGRESS	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 bis 80 Jahre) mit einer mindestens 1-jährigen Vorgeschichte von chronischer Migräne ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 30 mg^a BID (N = 257) • Atogepant 60 mg QD (N = 262) • Placebo (N = 259) davon relevante Teilpopulation (AMNOG-Population B gemäß Ausführungen in Abschnitt 4.2.2): <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 60 mg QD (n = 64) • Placebo (n = 56) 	Screening: 4 Wochen Doppelblinde Behandlung: 12 Wochen Follow-up: 4 Wochen Keine Interimsanalyse	142 Zentren in: USA, Vereinigtes Königreich, Kanada, China, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Republik Korea, Polen, Russische Föderation, Spanien,	Primärer Endpunkt: Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat über 12 Wochen gegenüber dem Baselinewert Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Schweden und Taiwan 3/2019-1/2022	
<p>a: Diese Dosierung ist nicht bewertungsrelevant und wird in den folgenden Tabellen nicht weiter dargestellt. b: Dies war definiert als: 1. Vorgeschichte von durchschnittlich ≥ 15 Kopfschmerztagen pro Monat in den letzten 3 Monaten vor der ersten Visite nach Einschätzung des Prüfarztes UND 2. ≥ 15 Kopfschmerztagen während des 4-wöchigen Screening-/Baseline-Zeitraums gemäß dem elektronischen Tagebuch (eDiary) UND 3. ≥ 8 Tage während des 4-wöchigen Screening-/Baseline-Zeitraums, die als Migränetag laut eDiary definiert waren. BID: zweimal täglich; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl randomisierter Patienten (ITT-Population); n: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT-Population) in der AMNOG-Population B; QD: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche (Komparator 2/Fremanezumab)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FOCUS	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18-70 Jahre) mit chronischer oder episodischer Migräne ^d , mit Therapieversagen auf 2-4 Migräne- Prophylaktika in den letzten 10 Jahren ^e	<ul style="list-style-type: none"> • Fremanezumab, monatlich 225 mg (N = 283)^b • Fremanezumab, vierteljährlich 675 mg (N = 276) • Placebo (N = 279) davon relevante Teilpopulation [7]:	Run-in-Phase: 28 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Open-label-Phase: 12 Wochen monatlich Fremanezumab 225 mg	98 Zentren in 14 Ländern: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien,	Primärer Endpunkt: Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab- Anwendung gegenüber Baseline Sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Morbidität,

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<ul style="list-style-type: none"> • Fremanezumab, monatlich 225 mg + Fremanezumab, vierteljährlich 675 mg (n = 388)^c • Placebo (n = 195) 	Follow-up-Phase: 6 Monate	Tschechien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika Studienzeitraum: 4. Quartal 2017 bis 4. Quartal 2019	gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Die Angaben wurden Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [92] und auf die vorliegende Datensituation adaptiert.</p> <p>b: Im Studienarm mit monatlicher Fremanezumab-Gabe haben Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne eine Initialdosis von 675 mg erhalten. Dies entspricht nicht der Angabe in der Fachinformation [24]. Laut Einschätzung der EMA sind die 2 Dosierungsschemata (mit und ohne Anfangsdosis von 675 mg bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne) in der vorliegenden Indikation vergleichbar. In der Nutzenbewertung von Fremanezumab wurde das Dosierungsschema als angemessen angesehen [45].</p> <p>c: Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden die monatliche und die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe als gleichwertig angesehen [7, 45] und daher gemeinsam betrachtet. Auch in der mündlichen Anhörung [101] wurde diese Einschätzung bestätigt. Entsprechend werden die Ergebnisse der beiden Interventionsarme im Rahmen der vorliegenden Bewertung ebenfalls gemeinsam betrachtet.</p> <p>d: Episodische Migräne ist in der Studie FOCUS als ≥ 6 bis < 15 Kopfschmerztage/Monat, davon ≥ 4 Migränetage definiert; Chronische Migräne ist definiert als ≥ 15 Kopfschmerztage/Monat, davon ≥ 8 Migränetage [45].</p> <p>e: Für die Studie FOCUS liegen keine Angaben vor, wie viele Patienten ein Nichtansprechen hatten, welches mehr als 10 Jahre zurückliegt [92].</p> <p>BID: zweimal täglich; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT-Population) in der AMNOG Population B; QD: einmal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich (Atogepant)

Studie	Atogepant	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungs-charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ELEVATE	Filmtablette mit Atogepant 60 mg zur oralen Aufnahme, 1× täglich	Placebo für Atogepant, 1× täglich	Erlaubte Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der (akuten) Migräne: <ul style="list-style-type: none"> - Pharmakologische Interventionen: Triptane, Ergot-Derivate, Analgetika (einschließlich Paracetamol, Metamizol), nicht steroidale Antirheumatika, Antiemetika - Nicht-pharmakologische Interventionen z. B. Biofeedback, Psychotherapie, Akupunktur, Vagusnervstimulation, supraorbitale transkutane Nervenstimulation, transkraniale Magnetstimulation • Eine Therapie, die für das Wohlergehen des Patienten als notwendig erachtet wird, kann nach dem Ermessen des Prüfers durchgeführt werden. Weitere erlaubte Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> • Aspirin zur Herzprophylaxe • Fortführung einer stabilen Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern.
ADVANCE	Filmtablette mit Atogepant 60 mg zur oralen Aufnahme, 1× täglich	Placebo für Atogepant, 1× täglich	Erlaubte Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> • Akutbehandlung der Migräne: <ul style="list-style-type: none"> - Pharmakologische Interventionen: Triptane, Ergot-Derivate, Analgetika (einschließlich Paracetamol), nicht steroidale Antirheumatika, Antiemetika, Opioide • Eine Therapie, die für das Wohlergehen des Patienten als notwendig erachtet wird, kann nach dem Ermessen des Prüfers durchgeführt werden. Weitere erlaubte Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> • Aspirin zur Herzprophylaxe • Fortführung einer stabilen Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern.

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

<p>PROGRESS</p>	<p>Filmtablette mit Atogepant 60 mg zur oralen Aufnahme, 1× täglich</p>	<p>Placebo für Atogepant, 1× täglich</p>	<p>Erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akutbehandlung der Migräne: <ul style="list-style-type: none"> - Pharmakologische Interventionen: Triptane, Ergot-Derivate, Analgetika (einschließlich Paracetamol), nicht steroidale Antirheumatika, Antiemetika, Opioide • Eine Therapie, die für das Wohlergehen des Patienten als notwendig erachtet wird, kann nach dem Ermessen des Prüfers durchgeführt werden. <p>Weitere erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspirin zur Herzprophylaxe • Fortführung einer stabilen Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern.
<p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

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

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Fremanezumab für den indirekten Vergleich (Komparator 2)

Studie	Fremanezumab	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungs-charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
FOCUS	Fremanezumab, monatlich: <ul style="list-style-type: none"> • Anfangsdosis - bei chronischer Migräne: 675 mg, s. c. - bei episodischer Migräne: 225 mg, s. c. • gefolgt von 225 mg s. c. alle 4 Wochen (über insgesamt weitere 2 Dosen) oder Fremanezumab, vierteljährlich: <ul style="list-style-type: none"> • bei episodischer und chronischer Migräne: einmalige Dosis: 675 mg, s. c. • gefolgt von Placebodosen alle 4 Wochen (über insgesamt 2 Dosen) 	Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen).	Erlaubte Begleitmedikation: Pharmakologische Interventionen zur Akutbehandlung der Migräne nach Bedarf.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan			

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

Tabelle 4-38: Charakterisierung der AMNOG-Population B – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Fremanezumab für den indirekten Vergleich (Komparator 2)

	Atogepant-Studien						Meta-Analyse		Fremanezumab-Studie	
Population B	ELEVATE		ADVANCE		PROGRESS				FOCUS	
	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Fremanezumab	Placebo
	(N = 123)	(N = 127)	(N = 26)	(N = 17)	(N = 63)	(N = 54)	(N = 212)	(N = 198)	(N = 388)	(N = 195)
Demografische Baseline-Werte										
Alter										
Mittelwert (SD)	41,0 (10,4)	43,1 (10,3)	41,3 (11,9)	40,4 (13,3)	38,7 (11,0)	42,7 (13,2)	40,3 (11,1)	42,1 (12,3)	45,0 (11,0)	46,0 (11,0)
Geschlecht, %										
weiblich	110 (89,4)	115 (90,6)	23 (88,5)	14 (82,4)	55 (87,3)	48 (88,9)	188 (88,7)	177 (89,4)	330 (85,0)	170 (87,0)
männlich	13 (10,6)	12 (9,4)	3 (11,5)	3 (17,6)	8 (12,7)	6 (11,1)	24 (11,3)	21 (10,6)	58 (15,0)	25 (13,0)
Geografische-Region, n (%)										
Nordamerika	16 (13,0)	16 (12,6)	26 (100,0) ^a	17 (100,0) ^a	18 (28,6)	18 (33,3)	60 (28,3)	51 (25,8)	k.A. ^b	k.A. ^b
Europa	107 (87,0)	111 (87,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	28 (44,4)	26 (48,1)	135 (63,7)	137 (69,2)	k.A. ^b	k.A. ^b
<i>davon Deutschland</i>	<i>18 (14,6)</i>	<i>16 (12,6)</i>	<i>0 (0)</i>	<i>0 (0)</i>	<i>3 (4,8)</i>	<i>1 (1,9)</i>	<i>21 (9,9)</i>	<i>17 (8,6)</i>	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>
Ostasien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (27,0)	10 (18,5)	17 (8,0)	10 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abstammung, n (%)										
Weiß	116 (94,3)	122 (96,1)	25 (96,2)	16 (94,1)	43 (68,3)	42 (77,8)	184 (86,8)	180 (90,9)	361 (93,0)	182 (93,0)
Andere	7 (5,7)	5 (3,9)	1 (3,8)	1 (5,9)	20 (31,7)	12 (22,2)	28 (13,2)	18 (9,1)	27 (7,0)	13 (7,0)
Krankheitsspezifische Merkmale										
Migräne Subtyp, n (%)										
EM	123 (100,0)	127 (100,0)	26 (100,0)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	149 (70,3)	144 (72,7)	149 (38,4)	76 (39,0)
CM	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	63 (100,0)	54 (100,0)	63 (29,7)	54 (27,3)	239 (61,6)	119 (61,0)
Krankheitsdauer (Jahre)										
Mittelwert (SD)	20,3 (11,3)	19,9 (11,2)	22,1 (13,3)	20,2 (12,7)	20,6 (10,6)	20,7 (11,8)	21 (11,8)	20,3 (11,9)	23,4 (13,1)	22,9 (13,1)

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

	Atogepant-Studien						Meta-Analyse		Fremanezumab-Studie	
Population B	ELEVATE		ADVANCE		PROGRESS				FOCUS	
	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Fremanezumab	Placebo
	(N = 123)	(N = 127)	(N = 26)	(N = 17)	(N = 63)	(N = 54)	(N = 212)	(N = 198)	(N = 388)	(N = 195)
Anzahl der Migränetage (Tage/Monat)										
Mittelwert (SD)	9,4 (2,5)	9,4 (2,2)	8,0 (2,6)	9,0 (2,9)	18,0 (7,0)	16,6 (6,1)	11,8 (4,5)	11,7 (4,1)	14,3 (5,4)	14,2 (5,9)
Anzahl der Kopfschmerztage (Tage/Monat)										
Mittelwert (SD)	10,3 (2,4)	10,1 (2,4)	9,9 (2,9)	11,6 (2,0)	22,9 (5,1)	21,9 (4,9)	14,4 (3,7)	14,5 (3,4)	14,2 (5,8)	14,2 (6,1)
Migräne Diagnose, n (%)										
Mit Aura	22 (17,9)	28 (22,0)	1 (3,8)	1 (5,9)	7 (11,1)	5 (9,3)	30 (14,2)	34 (17,2)	k.A.	k.A.
Ohne Aura	82 (66,7)	76 (59,8)	12 (46,2)	8 (47,1)	45 (71,4)	36 (66,7)	139 (65,6)	120 (60,6)	k.A.	k.A.
Mit und ohne Aura	19 (15,4)	23 (18,1)	13 (50,0)	8 (47,1)	11 (17,5)	13 (24,1)	43 (20,3)	44 (22,2)	k.A.	k.A.
Migräne-Vortherapie/Therapie										
Anzahl der fehlgeschlagenen Behandlungen mit Migräne-Prophylaxe, n (%)										
2	59 (48,0)	59 (46,5)	22 (84,6)	15 (88,2)	28 (44,4)	23 (42,6)	109 (51,4)	97 (49,0)	296 (76,3)	143 (73,3)
3	52 (42,3)	53 (41,7)	3 (11,5)	2 (11,8)	18 (28,6)	14 (25,9)	73 (34,4)	69 (34,8)	83 (21,4)	49 (25,1)
4	12 (9,8)	15 (11,8)	1 (3,8)	0 (0,0)	8 (12,7)	7 (13,0)	21 (9,9)	22 (11,1)	9 (2,3)	3 (1,5)
Anzahl der Tage mit Gebrauch von migränespezifischer Akutmedikation										
Mittelwert (SD)	k.A. ^c	k.A. ^c	k.A. ^c	k.A. ^c	16,6 (7,4)	15,9 (7,4)	k.A.	k.A.	9 (6,4)	9,2 (6,7)
Medikamente zur Migräne-Prophylaxe in der Vergangenheit, n (%)										
Ja	123 (100,0)	127 (100,0)	26 (100,0)	17 (100,0)	63 (100,0)	54 (100,0)	212 (100,0)	198 (100,0)	388 (100,0)	195 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0) ^d	0 (0,0) ^d
Akute medikamentöse Therapie, n (%)										
Ja	123 (100,0)	124 (97,6)	26 (100,0)	17 (100,0)	63 (100,0)	53 (98,1)	212 (100,0)	194 (98,0)	k.A. ^e	k.A. ^e
Nein	0 (0,0)	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	4 (2,0)	k.A. ^e	k.A. ^e

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

	Atogepant-Studien						Meta-Analyse		Fremanezumab-Studie	
Population B	ELEVATE		ADVANCE		PROGRESS				FOCUS	
	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Fremanezumab	Placebo
	(N = 123)	(N = 127)	(N = 26)	(N = 17)	(N = 63)	(N = 54)	(N = 212)	(N = 198)	(N = 388)	(N = 195)
Studie										
Therapieabbruch, n (%)										
	10 (7,9)	4 (3,1)	4 (14,8) ^f	1 (5,6) ^f	4 (6,3)	7 (12,5)	21 (9,9)	12 (6,1)	k.A.	k.A.
<p>Die Angaben zu FOCUS wurden aus dem Addendum zur IQWiG Nutzenbewertung übernommen [45].</p> <p>a: Bei der Studie ADVANCE handelt es sich um eine nordamerikanische Studie, die nur an Studienzentren in den USA durchgeführt wurde.</p> <p>b: In der Gesamtpopulation der Studie FOCUS stammen 14% der Patienten aus den USA und 86% aus Europa. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich die Verteilung in der AMNOG-Population B wesentlich anders verhält. Patienten aus Ostasien wurden keine eingeschlossen [92].</p> <p>c: In der Gesamtpopulation der Studie ELEVATE lag der Mittelwert (SD) 7,7 (3,35) im Placebo-Arm und bei 7,5 (2,95) im Atogepant-Arm. In der Studie ADVANCE lag der Mittelwert (SD) im Placebo-Arm bei 6,5 (3,15) Tagen und im Atogepant-Arm bei 6,9 (3,15) Tagen. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich die Verteilung in der AMNOG-Population B wesentlich anders verhält.</p> <p>d: Gemäß der Einschlusskriterien der Studie FOCUS wurden ausschließlich Patienten mit einem dokumentierten unzureichenden Ansprechen auf zwei bis vier Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel eingeschlossen.</p> <p>e: In der Studie FOCUS wurde gemäß Einschätzung des G-BA eine BSC erlaubt und umgesetzt. Entsprechend ist davon auszugehen, dass allen Patienten eine adäquate Therapie der akuten Migräne zur Verfügung stand [38].</p> <p>f: In Bezug auf die SAF-Population der Studie ADVANCE (Atogepant = 27, Placebo = 18)</p> <p>CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe; mITT: modified Intention-to-Treat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patienten in der mITT- (Atogepant) und ITT-Population (Fremanezumab) in der AMNOG-Population B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Set; SD: Standardabweichung</p>										

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign und -dauer

ELEVATE

Zur Beschreibung des Studiendesigns und der Studiendauer siehe Abschnitt zu Komparator 1 (Studienbeschreibung ***ELEVATE***).

ADVANCE

Bei der Studie ADVANCE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Atogepant zur Migräne-Prophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne (4-14 Tage/Monat). Die Studie ADVANCE wurde auf der Grundlage der vorherigen Exposition (ja/nein) gegenüber einem Migräne-Prophylaktika mit nachgewiesener Wirksamkeit stratifiziert. Dieser Stratifizierungsfaktor ist für die AMNOG-Population B, die ausschließlich Patienten mit vorheriger Exposition einschließt, jedoch hinfällig.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (18-80 Jahre) mit episodischer Migräne (mit 4-14 Migränetage/Monat in den letzten 3 Monaten vor der ersten Visite). Insgesamt wurden 235 Patienten in den Atogepant-Arm (60 mg) und 223 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Die Gabe von Atogepant erfolgte gemäß Fachinformation [2].

Um für einen indirekten Vergleich eine vergleichbare Patientenpopulation zu definieren, wurden bei der post hoc Bestimmung der AMNOG-Population B alle Patienten der Studie berücksichtigt, die auf mindestens zwei der folgenden medikamentösen Therapien /Wirkstoffklassen nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder kontraindiziert sind: Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol), Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin oder Valproinsäure (siehe Abschnitt 4.2.2). In der Studie ADVANCE erfüllten 45 der eingeschlossenen Patienten die Kriterien der bewertungsrelevante AMNOG-Population B.

Die eingeschlossenen Patienten der AMNOG-Population B (basierend auf der ITT-Population) verteilen sich wie folgt auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme:

- Atogepant 60 mg (n = 27)

- Placebo (n = 18)

Für Analysen im Dossier wird für die bewertungsrelevante AMNOG-Population B wie im Studienprotokoll präspezifiziert die mITT-Population herangezogen, die sich wie folgt auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme verteilt:

- Atogepant 60 mg (n = 26)
- Placebo (n = 17)

Die ADVANCE-Studie beginnt mit einer 4-wöchigen Screening-/Baseline-Phase. Im weiteren Verlauf wurde über vier Wochen die Eignung zur Randomisierung anhand der Migränehäufigkeit (4-14 Migränetage/Monat) und der Fähigkeit, das elektronische Migränetagebuch zuverlässig auszufüllen (mindestens 20 von 28 Tagen im eDiary ausgefüllt), erhoben. Patienten, die die 4-wöchige Screening-/Baseline-Phase abschließen und alle Teilnahme-kriterien erfüllen, werden anschließend für die 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase randomisiert. Die Patienten erhielten in der Studie entweder 10 mg, 30 mg oder 60 mg Atogepant oder Placebo jeweils 1× täglich (+ BSC). Nach Woche 12 bzw. Behandlungsende wurden die Patienten im Rahmen der Studie 4 Wochen nachbeobachtet (Abbildung 4-8).

Primärer Endpunkt der Studie ADVANCE war die Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der Migränetage/Monat über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber dem Baselinewert. Zusätzlich wurden patientenrelevante sekundäre Endpunkte aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ausgewertet.

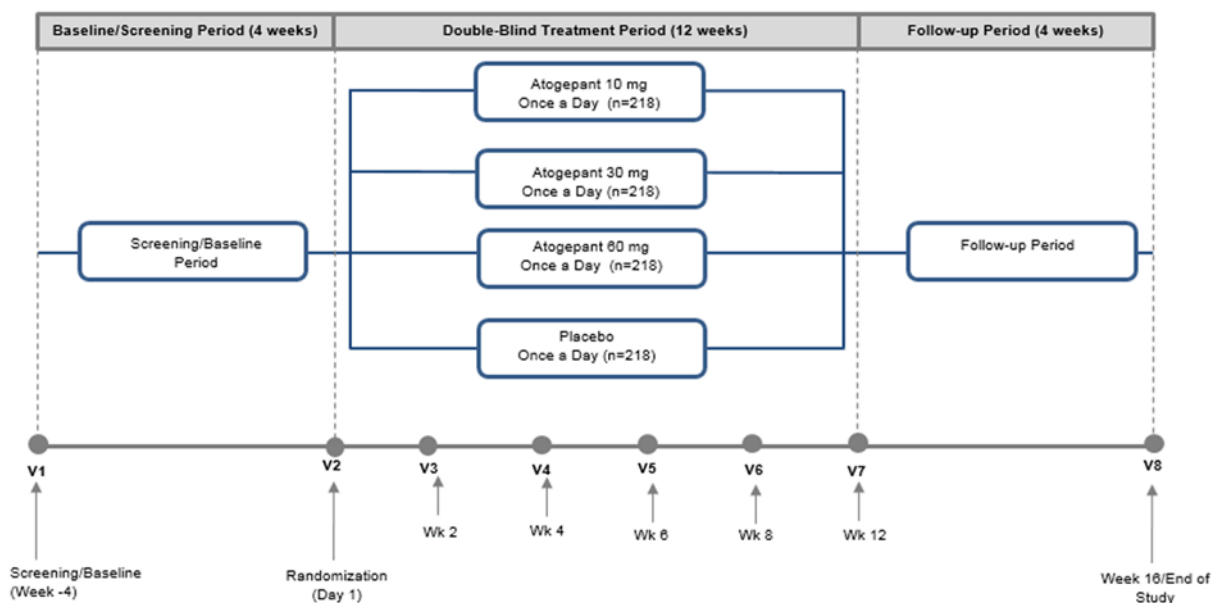


Abbildung 4-8: Studiendesign der Studie ADVANCE [102]

n = Anzahl der geplanten Patienten

Erlaubte Begleitmedikation in der Studie ADVANCE

Zur Behandlung akuter Migräneanfälle, konnten Patienten Therapieoptionen im Sinne einer BSC anwenden. Dazu zählen pharmakologische Interventionen wie z. B. Triptane, Ergot-Derivate, Analgetika (einschließlich Paracetamol), nicht steroidale Antirheumatika, Antiemetika und Opioide. Somit sind die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffgruppen (Analgetika und Triptane), die in erster Linie für die Behandlung der akuten Migräneattacke empfohlen werden, durch die in der Studie zugelassene Akutmedikation abgedeckt [14]. Die adäquate Umsetzung von BSC erfordert zusätzlich den Einsatz nicht medikamentöser Verfahren. Dazu gehören laut Leitlinie z. B. psychotherapeutische Verfahren und Lebensstilveränderungen wie kognitive Verhaltenstherapie, Entspannungsverfahren, Vasokonstriktionstraining, Biofeedback, Ausdauersport oder zuckerarme, fettarme oder ketogene Diäten [14]. Diese Maßnahmen wurden in der Studie nicht ausgeschlossen und standen damit den Patienten grundsätzlich zur Verfügung. Zudem wird im Protokoll explizit darauf hingewiesen, dass jederzeit eine Therapie, die für das Wohlergehen des Patienten als notwendig erachtet wurde, nach dem Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden konnte. Eine Erfassung und Dokumentation der nicht medikamentösen Maßnahmen fand jedoch im Studienverlauf nicht statt. Analog zum Vorgehen in der Nutzenbewertung von Fremanezumab [45] wird aufgrund des vergleichbaren Sachverhalts auch in der ADVANCE-Studie davon ausgegangen, dass den Patienten grundsätzlich verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung standen, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten [14]. Somit ist Placebo + BSC in der Studie ADVANCE umgesetzt.

PROGRESS

Bei der Studie PROGRESS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Atogepant zur Migräne-Prophylaxe bei Patienten mit chronischer Migräne (gemäß ICHD-3). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Europa, Japan, China, Sonstige), akuter Kopfschmerzmedikamente während Baseline (Übermäßiger Gebrauch von Medikamenten gegen akute Kopfschmerzen Ja oder Nein) und der Einnahme von Migräne-Prophylaktika mit nachgewiesener Wirksamkeit (aktuelle Einnahme, frühere Einnahme oder nie eingenommen). Dieser Stratifizierungsfaktor ist für die AMNOG-Population B, die ausschließlich Patienten mit vorheriger Exposition einschließt, jedoch hinfällig.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (18-80 Jahre) mit einer mindestens einjährigen Vorgeschichte von chronischer Migräne die einer Diagnose gemäß ICHD-3 entspricht. Die Patienten müssen durchschnittlich ≥ 15 Kopfschmerztage/Monat in den 3 Monaten vor der ersten Visite aufweisen und ≥ 15 Kopfschmerztage während des 4-wöchigen Screening-/Baselinezeitraums gemäß des eDiarys sowie ≥ 8 Tage während des 4-wöchigen Screening-/Baselinezeitraums, die laut elektronischem Tagebuch als Migränetag eingestuft werden können. Insgesamt wurden 262 Patienten in den Atogepant-Arm (60 mg) und 259 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Die Gabe von Atogepant erfolgte gemäß Fachinformation [2].

Um für einen indirekten Vergleich eine vergleichbare Patientenpopulation zu definieren, wurden bei der post hoc Bestimmung der AMNOG-Population B alle Patienten der Studie berücksichtigt, die auf mindestens zwei der folgenden medikamentösen Therapien /Wirkstoffklassen nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder kontraindiziert sind: Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol), Flunarizin, Topiramal, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A [nur bei chronischer Migräne] oder Valproinsäure (siehe Abschnitt 4.2.2). In der Studie PROGRESS erfüllten 120 der eingeschlossenen Patienten die Kriterien der bewertungsrelevante AMNOG-Population B.

Die eingeschlossenen Patienten der AMNOG-Population B (basierend auf der ITT-Population) verteilen sich wie folgt auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme:

- Atogepant 60 mg (n = 64)
- Placebo (n = 56)

Für Analysen im Dossier wird für die bewertungsrelevante AMNOG-Population B wie im Studienprotokoll präspezifiziert die mITT-Population herangezogen, die sich wie folgt auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme verteilt:

- Atogepant 60 mg (n = 63)
- Placebo (n = 54)

Die PROGRESS-Studie beginnt mit einer 4-wöchigen Screening-/Baseline-Phase. Im weiteren Verlauf wurde über vier Wochen die Eignung zur Randomisierung anhand der Migränehäufigkeit (≥ 15 Kopfschmerztage während des 4-wöchigen Screenings, ≥ 8 Migränetage/Monat) und der Fähigkeit, das elektronische Migränetagebuch zuverlässig auszufüllen (mindestens 20 von 28 Tagen im eDiary ausgefüllt), erhoben. Patienten, die die 4-wöchige Screening-/Baseline-Phase abschließen und alle Teilnahmekriterien erfüllen, werden anschließend für die 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase randomisiert. Nach Woche 12 bzw. Behandlungsende wurden die Patienten im Rahmen der Studie 4 Wochen nachbeobachtet (Abbildung 4-9).

Primärer Endpunkt der Studie PROGRESS war die Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der Migränetage/Monat über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber dem Baselinewert. Zusätzlich wurden patientenrelevante sekundäre Endpunkte aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ausgewertet.

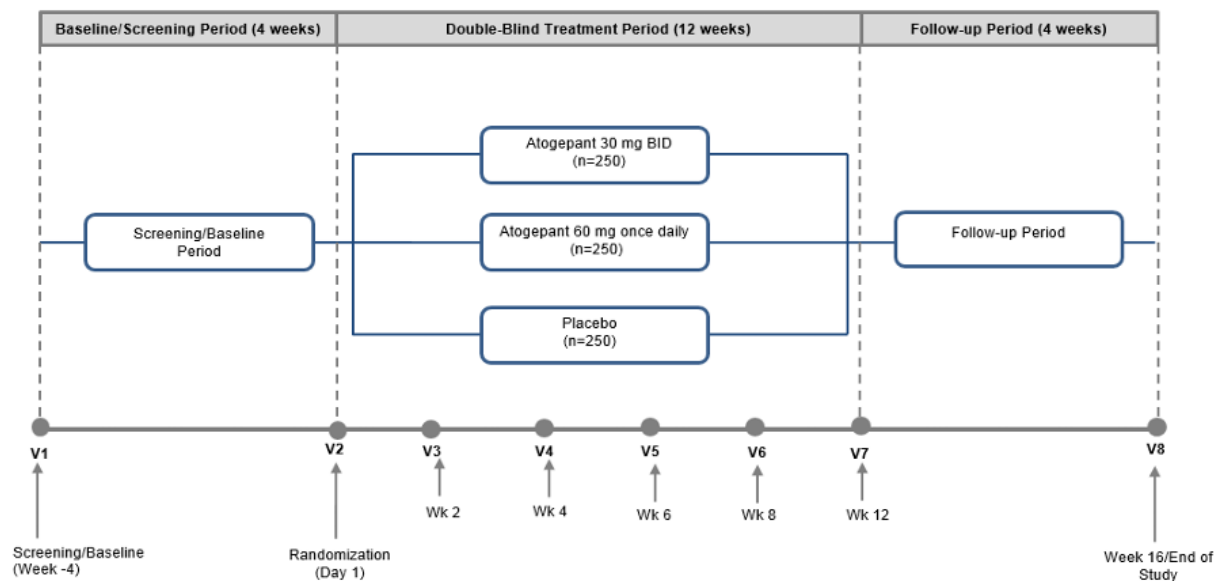


Abbildung 4-9: Studiendesign der Studie PROGRESS [103]

n = Anzahl der geplanten Patienten

Erlaubte Begleitmedikation in der Studie PROGRESS

Zur Behandlung akuter Migräneanfälle, konnten Patienten Therapieoptionen im Sinne einer BSC anwenden. Dazu zählen pharmakologische Interventionen wie z. B. Triptane, Ergot-Derivate, Analgetika (einschließlich Paracetamol), nicht steroidale Antirheumatika, Antiemetika und Opioide. Somit sind die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffgruppen (Analgetika und Triptane), die in erster Linie für die Behandlung der akuten Migräneattacke empfohlen werden, durch die in der Studie zugelassene Akutmedikation abgedeckt [14]. Die adäquate Umsetzung von BSC erfordert zusätzlich den Einsatz nicht medikamentöser Verfahren. Dazu gehören laut Leitlinie z. B. psychotherapeutische Verfahren und Lebensstilveränderungen wie kognitive Verhaltenstherapie, Entspannungsverfahren, Vasokonstriktionstraining, Biofeedback, Ausdauersport oder zuckerarme, fettarme oder ketogene Diäten [14]. Diese Maßnahmen wurden in der Studie nicht ausgeschlossen und standen damit den Patienten grundsätzlich zur Verfügung. Zudem wird im Protokoll explizit darauf hingewiesen, dass jederzeit eine Therapie, die für das Wohlergehen des Patienten als notwendig erachtet wurde, nach dem Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden konnte. Eine Erfassung und Dokumentation der nicht medikamentösen Maßnahmen fand jedoch im Studienverlauf nicht statt. Analog zum Vorgehen in der Nutzenbewertung von Fremanezumab [45] wird aufgrund des vergleichbaren Sachverhalts auch in der PROGRESS-Studie davon ausgegangen, dass den Patienten grundsätzlich verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung standen, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten [14]. Somit ist Placebo + BSC in der Studie PROGRESS umgesetzt.

Meta-Analyse: ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS

Bei den Atogepant-Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Atogepant zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Die Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS weisen ein ähnliches Studiendesign mit gleicher Studiendauer auf. Zudem stimmen sie auch hinsichtlich ihrer Ein- und Ausschlusskriterien in allen wesentlichen Aspekten überein (siehe auch Anhang 4-E). Eingeschlossen wurden in alle drei Studien erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre, die mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen. Bei den Patienten in den Studien ELEVATE und ADVANCE handelt es sich um Patienten mit einjähriger Historie von EM, während bei PROGRESS Patienten mit einjähriger CM-Historie eingeschlossen wurden (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1).

In allen drei Studien konnten Patienten identifiziert werden, die den Kriterien der AMNOG-Population B entsprechen, sodass die jeweils post hoc berechneten Teilpopulationen für die Bewertung der Fragestellung herangezogen werden können. Nach metaanalytischer Zusammenfassung verteilen sich die Patienten wie folgt auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme (Basierend auf der ITT-Population):

- Atogepant 60 mg (n = 213)
- Placebo (n = 199)

Für Analysen im Dossier wird für die bewertungsrelevante AMNOG-Population B wie im Studienprotokoll präspezifiziert die mITT-Population herangezogen, die sich wie folgt auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme verteilt:

- Atogepant 60 mg (n = 212)
- Placebo (n = 198)

Als erlaubte Begleitmedikation durften die Patienten aller drei Atogepant-Studien zur Behandlung akuter Migräneanfälle pharmakologische Interventionen wie z. B. Triptane, Ergot-Derivate, Analgetika (einschließlich Paracetamol), nicht steroidale Antirheumatika, Antiemetika einnehmen. Ebenso standen den Patienten aller drei Studien nicht medikamentöse Therapieoptionen (z. B. psychotherapeutische Verfahren und Lebensstilveränderungen wie kognitive Verhaltenstherapie, Entspannungsverfahren, Vasokonstriktionstraining, Biofeedback, Ausdauersport oder zuckerarme, fettarme oder ketogene Diäten) zur Verfügung, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten. Zudem konnte in allen drei Studien eine Therapie, die für das Wohlergehen des Patienten als notwendig erachtet wurde, nach dem Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden. Somit sind die Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS hinsichtlich ihrer Begleitmedikation hinreichend vergleichbar und die Intervention Placebo wird in allen drei Studien als adäquate Umsetzung einer BSC angesehen.

Der primäre Endpunkt der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS stimmt überein. Darüber hinaus wurden in den Atogepant-Studien vergleichbare und vergleichbar operationalisierte Endpunkte erhoben, sodass eine Zusammenfassung und Bewertung patientenrelevanter Endpunkte in mehreren patientenrelevanten Endpunktkategorien (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit) möglich sind.

Die Studien kommen damit grundsätzlich für eine metaanalytische Zusammenfassung infrage.

FOCUS

Bei der Studie FOCUS handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fremanezumab zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Migränetyp (CM oder EM), Geschlecht, geographische Region und speziell definiertem Therapieversagen.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (18-70 Jahre) mit episodischer oder chronischer Migräne definiert gemäß der ICHD-3 [26], die den vergangenen 10 Jahren auf 2-4 prophylaktische Migränetherapeutika nicht angesprochen oder diese nicht vertragen habe. Patienten mit episodischer Migräne mussten durchschnittlich ≥ 6 und < 15 Kopfschmerztage innerhalb der Run-in-Phase gehabt haben, davon ≥ 4 Migränetage. Patienten mit chronischer Migräne mussten durchschnittlich ≥ 15 Kopfschmerztage innerhalb der Run-in-Phase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage [45].

Insgesamt wurden 283 Patienten in den Fremanezumab-Arm monatlich, 276 Patienten in den Fremanezumab-Arm vierteljährig und 279 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Die Anwendung von Fremanezumab erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation [24]. Im Studienarm mit monatlicher Fremanezumab-Gabe haben Patienten mit chronischer Migräne jedoch entgegen der Vorgabe der Fachinformation eine Initialdosis von 675 mg erhalten. Laut Einschätzung der EMA sind die 2 Dosierungsschemata (mit und ohne Anfangsdosis von 675 mg bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne) in der vorliegenden Indikation vergleichbar. In der Nutzenbewertung von Fremanezumab wurde daher das Dosierungsschema als angemessen angesehen [50]. Zudem wurden im Rahmen der Nutzenbewertung die monatliche und die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe als gleichwertig angesehen und die Ergebnisse für die AMNOG-Population B im IQWiG Addendum für die gepoolte Population (monatlich + vierteljährlich) dargestellt [38, 45]. Entsprechend werden die Ergebnisse der beiden Interventionsarme im Rahmen der vorliegenden Bewertung ebenfalls gemeinsam betrachtet. In der Studie FOCUS erfüllten 583 der eingeschlossenen Patienten die Kriterien der bewertungsrelevanten AMNOG-Population B. Diese verteilen sich wie folgt auf die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme:

- Fremanezumab monatlich + vierteljährlich (n = 388)
- Placebo (n = 195)

Die FOCUS-Studie beginnt mit einer 28-tägigen Run-In-Phase, gefolgt von der für die Nutzenbewertung relevanten 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase. Nach

Beendigung der Behandlungsphase folgte eine 12-wöchige Open-label-Phase und eine anschließende 6-monatige Follow-up-Phase. Die Gesamtstudiendauer betrug 50 Wochen (Abbildung 4-10).

Primärer Endpunkt der Studie FOCUS war die Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat gegenüber dem Baselinewert zu Woche 12. Zusätzlich wurden patientenrelevante sekundäre Endpunkte aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ausgewertet.

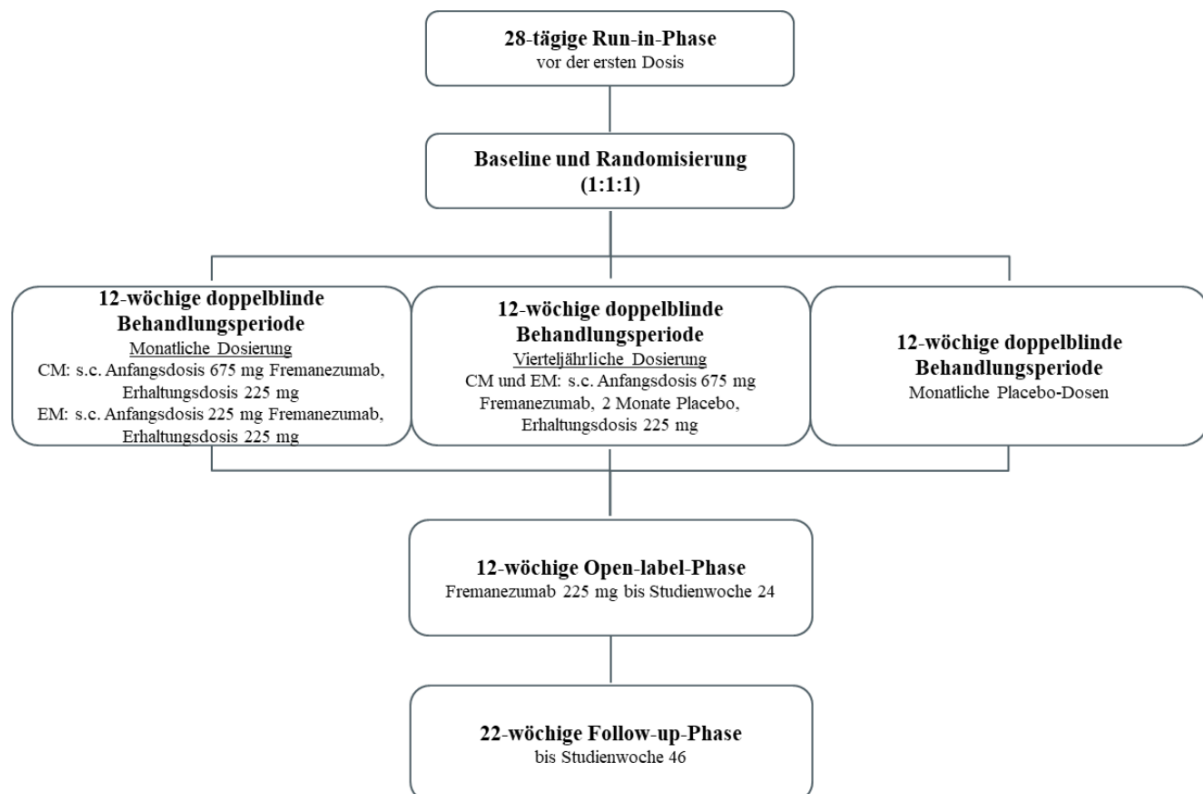


Abbildung 4-10: Studiendesign der Studie FOCUS [92]

Erlaubte Begleitmedikation in der Studie FOCUS

Während der Behandlung mit der Studienmedikation war in der Studie FOCUS der Einsatz von Akutmedikation zur Behandlung der Migräneattacke erlaubt. Angaben zum Einsatz von nicht medikamentösen Maßnahmen lagen nicht vor bzw. wurden nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmens (pU) in der Anhörung in der Studie FOCUS nicht dokumentiert [101]. Da nicht medikamentöse Maßnahmen gemäß Studienprotokoll nicht explizit ausgeschlossen waren, wurde angenommen, dass deren Anwendung grundsätzlich möglich war und dass den Patienten somit verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung standen, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen

und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten. Entsprechend der Einschätzung aus der zurückliegenden Bewertung wird daher die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in der Studie FOCUS als hinreichend umgesetzt angesehen [38, 50].

Studienpopulation

Atogepant-Studien: ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS

Nachfolgend werden die relevanten Patientencharakteristika zu Studienbeginn bezogen auf die bewertungsrelevante AMNOG-Population B der Atogepant-Studien beschrieben. Weitere Details finden sich zudem in Tabelle 4-38.

Demografische Baseline-Werte

Der Altersdurchschnitt der Patienten der lag studienübergreifend bei ca. 40 Jahren (Atogepant: 40,3 Jahre; Placebo: 42,1 Jahre). Fast 90 % der Studienteilnehmer waren weiblich und weißer Abstammung.

Krankheitsspezifische Merkmale

Bei den Patienten in den Studien ELEVATE und ADVANCE handelt es sich um Patienten mit episodischer Migräne. Diese Patienten wiesen im Atogepant-Arm eine Anzahl von 8,0-9,4 Migränetag/monat und im Placebo-Arm eine Anzahl von 9,0-9,4 Migränetag/monat auf. Damit einher ging eine durchschnittliche Anzahl von ca. 10 Kopfschmerztage/monat (Atogepant: 9,9-10,3 Tage/monat; Placebo: 10,1-11,6 Tage/monat). Bei den Patienten in der PROGRESS-Studie handelt es sich um Patienten mit chronischer Migräne. In der metaanalytischen Zusammenfassung der drei Atogepant-Studien sind ca. 30 % der Patienten mit chronischer Migräne und ca. 70 % der Patienten mit episodischer Migräne enthalten. Die Patienten der PROGRESS-Studie wiesen im Atogepant-Arm eine Anzahl von 18,0 Migränetag/monat und im Placebo-Arm eine Anzahl von 16,6 Migränetag/monat auf. Damit einher ging im Atogepant-Arm eine Anzahl von 22,9 Kopfschmerztage/monat und im Placebo-Arm 21,9 Kopfschmerztage/monat. Die Erkrankung dauerte über alle drei Studien hinweg im Mittel bereits ca. 20 Jahre an (Atogepant: 21,0 Jahre; Placebo: 20,3 Jahre).

Migräne-Vortherapie/Therapie

Die Patienten der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS haben entsprechend der Definition der AMNOG Population B in der Vergangenheit bereits Medikamente zur Migräne-Prophylaxe oder auch akute medikamentöse Therapien erhalten. Die AMNOG-Population B der Atogepant-Studien wurde für das vorliegende Nutzendossier post hoc ausgewertet (siehe Erläuterungen in Abschnitt 4.2.2). Der Großteil der eingeschlossenen Patienten weist zwei fehlgeschlagene Behandlungen mit unterschiedlichen Migräne-Prophylaktika auf (Atogepant: 51,4 %; Placebo: 49,0 %). Gefolgt von drei fehlgeschlagenen Behandlungen (Atogepant: 34,4 %; Placebo: 34,8 %) und vier fehlgeschlagenen Behandlungen mit Migräne-Prophylaktika (Atogepant: 9,9 %; Placebo: 11,1 %).

FOCUS

Nachfolgend werden die relevanten Patientencharakteristika zu Studienbeginn bezogen auf die bewertungsrelevante AMNOG-Population B beschrieben. Weitere Details finden sich zudem in Tabelle 4-38.

Demografische Baseline-Werte

Der Altersdurchschnitt der Patienten der FOCUS Studie lag im Fremanezumab-Arm bei 45 und im Placebo-Arm bei 46 Jahren. Mit 85 % (Atogepant) und 87 % (Placebo) war der Großteil der eingeschlossenen Patienten weiblich und zu 93 % weißer Abstammung.

Krankheitsspezifische Merkmale

Bei den in die Studie FOCUS eingeschlossenen Patienten liegt bei 38 % im Fremanezumab-Arm der Migräne-Subtyp EM und bei 62 % eine CM vor. Im Placebo-Arm liegt der Anteil der Patienten mit EM bei 39 % und bei 61 % für CM. Diese Patienten wiesen im Fremanezumab-Arm eine Anzahl von 14,3 Migränetagen/Monat und im Placebo-Arm eine Anzahl von 14,2 Migränetagen/Monat auf. Damit einher ging eine Anzahl von 14,2 Kopfschmerztagen/Monat in beiden Studienarmen. Die Erkrankung dauerte bei Studieneinschluss aller Patienten im Mittel bereits ca. 23 Jahre (Fremanezumab: 23,4 Jahre; Placebo: 22,9 Jahre) an.

In der Studie FOCUS ist der Migräne-Subtyp CM häufiger vertreten und die Anzahl der Migränetage etwas höher als in den Atogepant-Studien. Beide Faktoren werden zu Baseline erhoben, um die Krankheitsschwere der Patienten zu erheben. Jedoch ist diese Erhebung nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand als Momentaufnahme zu werten, da der Übergang von EM zu CM und umgekehrt fließend ist [54-56]. Dies deckt sich auch mit dem bisherigen Vorgehen des G-BA, der keine Hinweise identifiziert hat, dass sich der Behandlungseffekt bei Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne unterscheidet [27] und wird auch durch neue Untersuchungen unterstützt [10].

Migräne-Vortherapie/Therapie

Die Patienten der FOCUS-Studie haben in der Vergangenheit bereits Medikamente zur Migräne-Prophylaxe erhalten. Der Großteil der eingeschlossenen Patienten weist analog zu den Atogepant-Studien zwei fehlgeschlagene Behandlungen mit unterschiedlichen Migräne-Prophylaktika auf (Fremanezumab: 76,3 %; Placebo: 73,3 %). Gefolgt von drei fehlgeschlagenen Behandlungen (Fremanezumab: 21,4 %; Placebo: 25,1 %) und vier fehlgeschlagenen Behandlungen mit Migräne-Prophylaktika (Fremanezumab: 2,3 %; Placebo: 1,5 %).

Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme für Meta-Analyse (ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS) und FOCUS

Die Ähnlichkeit der herangezogenen Studien ist die wesentliche Voraussetzung für die Durchführung des indirekten Vergleichs von Atogepant gegenüber Fremanezumab. Für die

Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis indirekter Vergleiche müssen grundsätzlich folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Ähnlichkeit der Studien
- Homogenität der Ergebnisse
- Konsistenz

Es wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt. Da keine direkte Evidenz vorliegt ist eine Prüfung der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz nicht möglich. Die Homogenitätsprüfung bezieht sich auf die Homogenität bzw. Heterogenität der durchgeführten Meta-Analysen. Dies erfolgt auf Endpunktebene und wird in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt. Die Ähnlichkeit der Studien wird im Folgenden diskutiert.

Studiendesign

Die Studien Atogepant-Studien (ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS) und FOCUS sind hinsichtlich ihres Studiendesigns vergleichbar. Es handelt sich bei allen Studien um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien, bei denen die Randomisierung der Studienteilnehmer adäquat erfolgte. Die randomisierte Behandlungsphase betrug in allen Studien 12 Wochen (siehe Abschnitt 4.3.2.1). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird in allen Studien als niedrig eingeschätzt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2).

Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studienpopulationen

Die Atogepant-Studien sind mit der FOCUS-Studie weitgehend vergleichbar. Sowohl die Patientenpopulation der Meta-Analyse als auch die der FOCUS-Studie beinhaltet Patienten mit EM und CM. In die Studie FOCUS (ca. 14 Migränetage/Monat) wurden ca. 60 % der Patienten mit chronischer Migräne und ca. 40 % der Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen. Durch die metaanalytische Zusammenfassung der drei Atogepant-Studien sind in der AMNOG-Population B zum Erhebungszeitpunkt ca. 30 % der Patienten mit chronischer Migräne und ca. 70 % der Patienten mit episodischer Migräne diagnostiziert. Im Eptinezumab-Verfahren lag für den akzeptierten indirekten Vergleich ein Unterschied ähnlicher Größenordnung vor [57]. In den vorherigen Verfahren in der Indikation Migräne-Prophylaxe ist der G-BA in Bezug auf den Migränesubtyp nicht von einer bedeutsamen Effektmodifikation ausgegangen und hat nicht zwischen episodischer und chronischer Migräne unterschieden [27, 28, 38, 49]. Aufgrund dessen wird trotz leichter Unterschiede hinsichtlich des Anteils von EM- und CM-Patienten von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulation ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.2.1). Darüber hinaus sind die demografischen Baseline-Werte der Studien vergleichbar. Die Studienpopulation ist studienübergreifend im Mittel 40 Jahre alt, zum Großteil weiblich und von weißer Abstammung. Der Anteil der Patienten mit drei oder mehr fehlgeschlagenen Behandlungen ist in den Atogepant-Studien etwas höher als in der Studie FOCUS. Ein möglicher Faktor dafür könnte sein, dass die Dokumentation der Vortherapien bei FOCUS auf die letzten 10 Jahre vor Studienbeginn beschränkt war, während es diese Einschränkung bei den Atogepant-Studien nicht gab und damit innerhalb der durchschnittlich ca. 20 Jahre bestehenden Krankheitsdauer auch mehrere Optionen herangezogen werden konnten (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1).

Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Als Brückenkomparator dient Placebo (einschließlich einer adäquaten Begleittherapie im Sinne einer BSC, siehe Abschnitt 4.2.5.6). Bei den Studien ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS und FOCUS handelt es sich um placebokontrollierte Studien, bei denen jeweils BSC adäquat umgesetzt wurde. In allen Studien standen den Patienten verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten (zur detaillierteren Beschreibung siehe oben sowie Abschnitt 4.3.2.1). Der Brückenkomparator Placebo (als adäquate Umsetzung von BSC) ist damit in den eingeschlossenen Studien vergleichbar operationalisiert.

Patientenrelevante Endpunkte

In den Studien FOCUS und ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS wurden vergleichbare und vergleichbar operationalisierte Endpunkte erhoben, sodass eine Bewertung im indirekten Vergleich in mehreren Endpunktkategorien möglich ist (siehe Abschnitt 4.3.2.1 sowie Tabelle 4-42, [104]).

Fazit

Aufgrund der Ähnlichkeit des Studiendesigns, der Studienpopulation, des Brückenkomparators und der erhobenen Endpunkte der Meta-Analyse (ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS) und FOCUS können diese für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator (Placebo) herangezogen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Patientencharakteristika der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS sowie zentrale Aspekte der Studiendurchführung sprechen für eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Studien wurden in nordamerikanischen und europäischen Studienzentren durchgeführt. Der Versorgungsstandard der Migränapatienten in den beteiligten Studienzentren wird als vergleichbar angesehen. Für das Nutzendossier wurde die AMNOG-Population B betrachtet, die auf ≥ 2 in Deutschland zugelassene bzw. in der deutschen Leitlinie als Medikamente mit hoher Evidenz empfohlene [14] Migräne-Prophylaktika versagt hatten oder für diese nicht geeignet waren (zur Begründung siehe Abschnitt 4.2.2). Dadurch wird die jeweilige Teilpopulation auf solche Patienten beschränkt, die den deutschen Versorgungskontext bestmöglich abbilden [14]. Die Anwendung von Atogepant entspricht in allen drei Studien der deutschen Fachinformation. Zur Beurteilung des Therapieansprechens kamen in den Studien valide Instrumente (z. B. Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ / $\geq 75\%$ /100 %, MSQoL 2v.1, EQ-5D VAS, HIT-6) zum Einsatz, die auch im klinischen Alltag in Deutschland verwendet werden und u. a. in der deutschen Migräneleitlinie Erwähnung finden [14, 40].

Auch hinsichtlich der zentralen Einschlusskriterien der Studienpopulation ergeben sich keine wesentlichen Abweichungen gegenüber der in Deutschland relevanten Zielpopulation der Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die bei den Patienten ermittelten Baselinewerte entsprechen im Wesentlichen den in der Literatur beschriebenen Werten. So ist

aus der Literatur bekannt, dass Migräne häufig im Alter zwischen 20 und 50 Jahren auftritt [95-97]. Dabei sind Frauen häufiger betroffen als Männer [95-100]. Diese Alters- und Geschlechtsverteilung spiegelt sich auch in den Baseline-Daten der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS wider.

Die Studie FOCUS wurde bereits zur Nutzenbewertung von Fremanezumab herangezogen und aufgrund der demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Studienpopulation lässt sich auf eine gute Übertragbarkeit der Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext schließen.

Zusammenfassend kann von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien und des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. dem gewählten Komparator (Erenumab)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Atogepant							
ELEVATE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Erenumab							
LIBERTY	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Bei ELEVATE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte adäquat und es gab keine Hinweise auf das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Ein automatisiertes Interactive Web Response System wurde zur Verwaltung der Randomisierung und der Interventionszuweisung eingesetzt, wodurch eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war. Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Atogepant; Placebo). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig für alle Endpunkte.

Eine detaillierte Darstellung der jeweiligen Studienmethodik ist in Anhang 4-E aufgeführt, es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Bei LIBERTY handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte adäquat und es gab keine Hinweise auf das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig für alle Endpunkte. Eine detaillierte Darstellung der jeweiligen Studienmethodik ist in Anhang 4-E aufgeführt, es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für ELEVATE und LIBERTY jeweils als niedrig eingestuft.

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. dem gewählten Komparator (Fremanezumab)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Atogepant							
ADVANCE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
PROGRESS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ELEVATE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Fremanezumab							
FOCUS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Atogepant-Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte durch den Einsatz von interaktivem Web Response System, wodurch eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war. Des Weiteren wurde die Randomisierungssequenz mit einem validierten, zugriffsbeschränkten Randomisierungssystem generiert. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig für alle Endpunkte. Eine detaillierte Darstellung der jeweiligen Studienmethodik ist in Anhang 4-E aufgeführt, es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Bei FOCUS handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die

Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte adäquat und es gab keine Hinweise auf das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig für alle Endpunkte. Eine detaillierte Darstellung der jeweiligen Studienmethodik ist in Anhang 4-E aufgeführt, es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Atogepant-Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS und die Studie FOCUS jeweils als niedrig eingestuft.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte für den indirekten Vergleich von Atogepant versus Erenumab

Endpunkt	Auswertung	ELEVATE	LIBERTY
Mortalität			
Gesamtmortalität	- Anzahl der Todesfälle	●	●
Morbidität			
Migränetage / Monat	- Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung in den Wochen 9 bis 12 gegenüber dem Baselinewert - Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ in den Wochen 9 bis 12 - Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ in den Wochen 9 bis 12 - Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100% in den Wochen 9 bis 12	● ● ● ●	● ● ● ●
EQ-5D VAS	- EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
HIT-6	- HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert - HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert	● ●	● ●
Verträglichkeit			
Unerwünschte Ereignisse	- UE über den gesamten Studienverlauf - SUE über den gesamten Studienverlauf - Therapieabbruch aufgrund von UE über den gesamten Studienverlauf	● ● ●	● ● ●
EQ-5D VAS: European Quality of Life –5 Dimensional Visuelle Analogskala; HIT-6: Headache Impact Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis			

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte für den indirekten Vergleich von Atogepant versus Fremanezumab

Studie	Auswertung	Atogepant			Fremanezumab
		ELEVATE	ADVANCE	PROGRESS	FOCUS
Mortalität					
Gesamtmortalität	- Anzahl der Todesfälle	●	●	●	●
Morbidität					
Migränetage/ Monat	- Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 50 % gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum	●	●	●	●
	- Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 75 % gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum	●	●	●	●
	- Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100 % gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum	●	●	●	●
EQ-5D VAS	- EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert	●	●	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
MSQoL v2.1	- MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert	●	●	●	●
	- MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert	●	●	●	●
	- MSQoL – Emotionale Verfassung, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert	●	●	●	●
HIT-6	- HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert	●	●	●	●
Sicherheit/Verträglichkeit					
Unerwünschte Ereignisse	- UE über den gesamten Studienverlauf	●	●	●	●
	- SUE über den gesamten Studienverlauf	●	●	●	●
	- Therapieabbruch aufgrund von UE über den gesamten Studienverlauf	●	●	●	●
EQ-5D VAS: European Quality of Life –5 Dimensional Visuelle Analogskala; HIT-6: Headache Impact Test; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

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

4.3.2.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtmortalität – indirekter Vergleich aus RCT

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

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

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Gesamtmortalität in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Anzahl Studien	Studie	Atogepant	Erenumab	Placebo
1	ELEVATE	•		•
1	LIBERTY		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

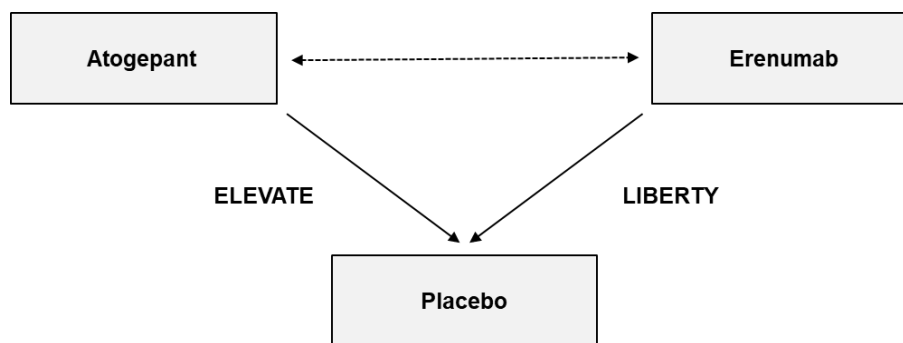


Abbildung 4-11: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtmortalität – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung der Gesamtmortalität – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Studie	Operationalisierung
ELEVATE	<p>Gesamtmortalität</p> <p>Der Endpunkt Gesamtmortalität war in den Studien nicht als eigenständiger Endpunkt prädefiniert. Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge erfasst.</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Die Erfassung der Todesfälle erfolgte während des gesamten Studienzeitraums im Rahmen der Sicherheitsauswertung.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Es liegt eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse basierend auf der SAF-Population vor.</p>
LIBERTY	<p>Die Angaben wurden gekürzt dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [44].</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben. Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Die Ergebnisse wurden zu Monat 3 analysiert und berichtet.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Im Dossier werden die absolute und relative Häufigkeit der Todesfälle pro Studienarm basierend auf der SAF-Population dargestellt. Eine Ersetzung fehlender Werte fand nicht statt.</p>
SAF: Safety Analysis Set/Sicherheitspopulation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Atogepant						
ELEVATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Erenumab						
LIBERTY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei ELEVATE und LIBERTY handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt wird.

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

Die Einzelergebnisse der Studien ELEVATE und LIBERTY, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, sind für den Endpunkt Gesamtmortalität in Tabelle 4-46 dargestellt.

Indirekter Vergleich – Atogepant vs. Erenumab: Gesamtmortalität

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

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

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

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Gesamtmortalität – AMNOG-Population B

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	125	0 (0,0 %)	128	0 (0,0 %)	-	-	-
Erenumab-Studien							
LIBERTY	86	0 (0,0 %)	104	0 (0,0 %)	-	-	-
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko							

In den Studien ELEVATE und LIBERTY sind keine Todesfälle aufgetreten. Daher wurden keine Effektschätzer berechnet und kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt. Auf Endpunktebene ergeben sich keine weiteren Aspekte, welche die Übertragbarkeit einschränken könnten, sodass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

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

Tabelle 4-47: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Anzahl Studien	Studie	Atogepant	Fremanezumab	Placebo
3	ELEVATE	•		•
	ADVANCE	•		•
	PROGRESS	•		•
1	FOCUS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

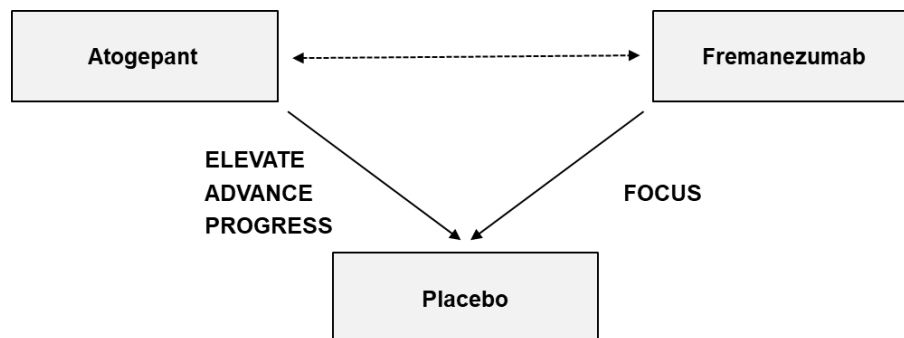


Abbildung 4-12: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung der Gesamtmortalität – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Studie	Operationalisierung
ADVANCE PROGRESS ELEVATE	<p>Gesamtmortalität</p> <p>Der Endpunkt Gesamtmortalität war in den Studien nicht als eigenständiger Endpunkt prädefiniert. Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge erfasst.</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Die Erfassung der Todesfälle erfolgte während des gesamten Studienzeitraums im Rahmen der Sicherheitsauswertung.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Es liegt eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse basierend auf der SAF-Population vor.</p>
FOCUS	<p>Die Angaben wurden gekürzt dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [92].</p> <p>Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen berichtet.</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Es liegt eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse vor.</p>
SAF: Safety Analysis Set/Sicherheitspopulation	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Atogepant						
ADVANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROGRESS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELEVATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Fremanezumab						
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Atogepant-Studien (ADVANCE, PROGRESS, ELEVATE) und der Fremanezumab-Studie FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in allen Studien als niedrig eingeschätzt wird.

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

Die Einzelergebnisse der Studien ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS und FOCUS, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, sind für den Endpunkt Gesamtmortalität in Tabelle 4-50 dargestellt.

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

Meta-Analyse – Atogepant vs. Fremanezumab: Gesamtmortalität

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Gesamtmortalität – AMNOG-Population B

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	125	0 (0,0 %)	128	0 (0,0 %)	-	-	-
ADVANCE	27	0 (0,0 %)	18	0 (0,0 %)	-	-	-
PROGRESS	64	0 (0,0 %)	56	0 (0,0 %)	-	-	-
Meta-Analyse	216	0 (0,0 %)	202	0 (0,0 %)	-	-	-
Fremanezumab-Studie							
FOCUS	388	0 (0,0 %)	195	0 (0,0 %)	-	-	-
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko							

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

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

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

In den Studien zu Atogepant und Fremanezumab sind keine Todesfälle aufgetreten. Daher wurden keine Effektschätzer berechnet und kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt. Auf Endpunktebene ergeben sich keine weiteren Aspekte, welche die Übertragbarkeit einschränken könnten, sodass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

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

4.3.2.1.3.1.2 Endpunkt Migränetage – indirekter Vergleich aus RCT

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

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

Tabelle 4-51: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Migränetage in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Anzahl Studien	Studie	Atogepant	Erenumab	Placebo
1	ELEVATE	•		•
1	LIBERTY		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

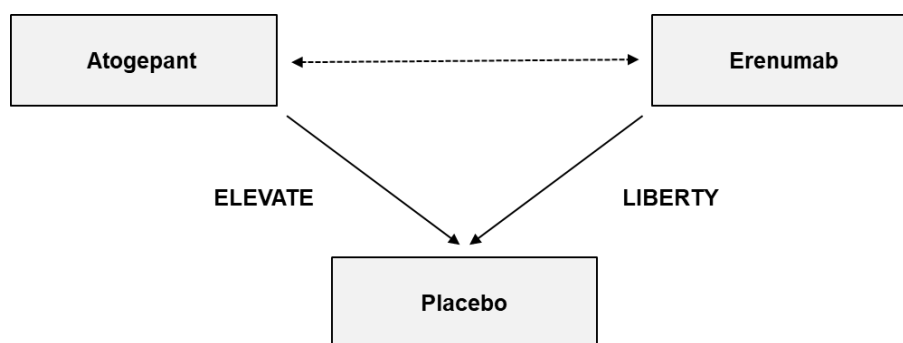


Abbildung 4-13: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Migränetage – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung der Veränderung der monatlichen Migränetage – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Studie	Operationalisierung
ELEVATE	<p>Migränetage</p> <p>Die Erhebung der Migränetage (zur Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2) erfolgt durch den Patienten mit Hilfe eines elektronischen Migränetagebuchs. Um an der Randomisierung teilnehmen zu können, muss ein Teilnehmer mindestens 28 Tage in der Screening-/Baseline-Periode sein und eDiary-Daten für mindestens 20 Tage (einschließlich fehlender Nachtragung) während der 28-tägigen Screening-/Baseline-Periode eintragen. Werden weniger als 28 Tage der Baseline-Daten gemeldet, werden die Anzahl der Kopfschmerztage und andere Zählvariablen für die "Baseline" anteilig berechnet, um die Zählung auf ein 28-Tage-Äquivalent zu standardisieren. Im Anschluss an den Behandlungsbeginn wird die Anzahl der Kopfschmerztage in aufeinander folgenden und sich nicht überschneidenden 4-Wochen-Fenstern (d.h. 28 Tage) gezählt. Kopfschmerzen, die in einen nachfolgenden 4-Wochen-Zeitraum hineinreichen, werden (mit Angabe von Schweregrad und Dauer) als in jedem Zeitraum auftretend gezählt. Wenn ein eDiary-Fenster eines Teilnehmers mindestens 14, aber weniger als 28 Tage gemeldete Daten enthält, wird der anteilige Ansatz verwendet. Wenn ein Teilnehmer weniger als 14 Tage Kopfschmerzdaten meldet, werden die beobachteten Zählungen des Teilnehmers in diesem speziellen 28-Tage-eDiary-Fenster für dieses Fenster als fehlend gesetzt.</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Für den Endpunkt Migränetage pro Monat (zur Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2) wird die Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat in den Wochen 9 bis 12 im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Außerdem werden Responder-Analysen herangezogen, welche eine Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und um 100% in den Wochen 9 bis 12 im Vergleich zur Baseline, zeigen.</p> <p>Folgende Variablen wurden ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung in den Wochen 9 bis 12 gegenüber dem Baselinewert Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ in den Wochen 9 bis 12 Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ in den Wochen 9 bis 12

- Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100 % in den Wochen 9 bis 12

Statistische Analyse

Alle Auswertungen erfolgen auf der mITT-Population.

Kontinuierliche Auswertung

Veränderung der monatlichen Migränetage in den Wochen 9 bis 12 gegenüber Baseline

Die Auswertung erfolgte mittels einem Mixed effect Model für wiederholte Messungen („Mixed Model for Repeated Measures“, MMRM). Dabei wurden die monatlichen Migränetage zu Baseline als Kovariate, die Behandlungsgruppe, die Visite (Monat) und die Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix und die Kenward-Roger Approximation zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.

Zur Bestimmung des Effekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert berechnet.

Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.

Binäre Auswertungen

Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ / $\geq 75\%$ in den Wochen 9 bis 12

Das Odds Ratio inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert wurden mittels eines generalisierten linearen gemischten Modells für wiederholte Messungen („Generalized Linear Mixed Model“, GLMM) bestimmt. Bei der Verwendung des GLMMs wird ein logit-link genutzt. Dabei wurden die monatlichen Migränetage zu Baseline als Kovariate, die Behandlungsgruppe, die Visite (Monat) und die Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert und Visite verwendet. Weiter gehen die Patienten als zufälliger Effekt ein mit einer unstrukturierte Kovarianzmatrix.

Das relative Risiko und die Risikodifferenz wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.

Für die Berechnung des OR werden fehlende Werte über das GLMM adressiert, bei der Berechnung der RR und RD wird eine Non-Responder Imputation (NRI) durchgeführt.

Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100 % in den Wochen 9 bis 12

Das Odds Ratio inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert wurden mittels einer logistischen Regression mit Firth-Korrektur berechnet. Dabei wurden die monatlichen Migränetage zu Baseline, die Behandlungsgruppe und die Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2) als erklärende Variable verwendet.

Das relative Risiko und die Risikodifferenz wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.

Für die Berechnung des OR werden nur beobachtete Wert in die Analyse einbezogen, bei der Berechnung der RR und RD wird eine NRI durchgeführt.

LIBERTY

Die Angaben wurden gekürzt dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [44].

Als Migränetage/Monat (diagnostiziert anhand der ICHD-3 Kriterien) werden die Migränetage, die zwischen zwei Dosen Studienmedikation auftreten, gezählt. Die Anzahl der monatlichen Migränetage drückt die Krankheitslast der Patienten aus. Die Responderraten beschreiben den Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion der Migränetage/Monat (mindestens 50 %, 75 % oder 100 %).

Operationalisierung

Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:

- Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat zu Monat 3: Differenz der mittleren Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat zwischen Baseline und Monat 3 (Wochen 9 bis 12).
- Anzahl Migränetage/Monat 50 %/75 %/100 % Responder: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 %, 75 % bzw. 100 % am Studienende (Woche 9 bis 12) gegenüber Baseline.

Statistische Analyse

Die Auswertungen erfolgen auf dem FAS.

Kontinuierliche Auswertung

Für kontinuierliche Endpunkte werden der Wert des betrachteten Endpunkts zu Baseline inkl. Standardabweichung und die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber Baseline inkl. Standardfehler für jeden Behandlungsarm angegeben. Zur Prüfung möglicher Unterschiede zwischen Erenumab und Placebo wurden die adjustierte Mittelwertdifferenz, das dazugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert berechnet. Zur Berechnung wurde ein lineares gemischtes Modell mit wiederholten Messungen verwendet unter Berücksichtigung des Wertes der betrachteten Variable zu Baseline als Kovariate, der Behandlung, der Visite und der Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat) als feste Effekte und der Interaktion von Behandlung und Visite. Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.

Binäre Auswertungen***Reduktion der Anzahl Migränetage/Monat 50 % / 75 % Responder***

Für den Vergleich der Studienarme bei binären Endpunkten werden das Odds Ratio, das relative Risiko und die Risikodifferenz mit jeweils zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Für die Bestimmung des OR wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat) verwendet. Das RR und die RD wurden, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle wurden mittels Normalapproximation bestimmt und der zugehörige p-Wert durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet. Fehlende Werte werden als Non-Responder imputiert.

Für die Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 50 % bestimmt das IQWiG den p-Wert assoziiert mit dem RR nachträglich mit einem unbedingten exakten Test nach der CSZ-Methode (nach Martin Andrés et al, 1994).

Reduktion der Anzahl Migränetage/Monat 100 % Responder

Das RR und die RD wurden, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle wurden mittels Normalapproximation bestimmt und der zugehörige p-Wert durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet. Fehlende Werte werden als Non-Responder imputiert (NRI). Das RR wurde mittels Kontinuitätskorrektur für Nullzellen berechnet.

Das OR wurde von AbbVie nachberechnet. Das OR wurde anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Im Falle von Nullzellen wurde für die Berechnung des OR, eine Nullzellenkorrektur angewandt, indem der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden 2x2-Tabelle hinzugefügt wurde.

CSZ: Criterion Z for the Chi-squared Test; FAS: Full Analysis Set; ICHD: International Classification of Headache Disorders; GLMM: Generalized Linear Mixed Model; LSMD: Least Squares Minimum Distance; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der monatlichen Migränetage“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Atogepant						
ELEVATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Erenumab						
LIBERTY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei ELEVATE und LIBERTY handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird jeweils als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Die Rücklaufquoten für das eDiary lagen in der Studie ELEVATE zu Baseline in beiden Behandlungsarmen bei 100 % und zu den folgenden Visiten bis Woche 12 bei mindestens 92 % (Tabelle 4-54), sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in als niedrig eingeschätzt wird. Der Endpunkt wurde in der Studie LIBERTY über das elektronische Migränetagebuch erhoben. Konkrete Angaben zur Rücklaufquote liegen nicht vor, basierend auf den Angaben im Beschluss scheinen aber alle Patienten der AMNOG-Population B in die Auswertung einzugehen. Es liegt zudem die Angabe des Herstellers vor, dass die Compliance beim Ausfüllen des eDiary bei mindestens 80 % lag [44]. Damit wird insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Tabelle 4-54: Rücklaufquoten eDiary – Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Erenumab

Zeitpunkt	ELEVATE		LIBERTY	
	Placebo (N = 127)	Atogepant (N = 123)	Placebo	Erenumab
Abgeschlossene eDiary Einträge				
Baseline				
n (%)	127 (100,0)	123 (100,0)	– a)	– a)
Woche 1-4				
n (%)	126 (99,2)	121 (98,4)	– a)	– a)
Woche 5-8				
n (%)	126 (99,2)	121 (98,4)	– a)	– a)
Woche 9-12				
n (%)	124 (97,6)	114 (92,7)	– a)	– a)
a) Konkrete Angaben zu Rücklaufquoten liegen nicht vor, es scheinen jedoch für alle Patienten der AMNOG-Population B auswertbare Informationen vorzuliegen [8]. Gemäß den Angaben des Herstellers lag eine mindestens 80 %ige Compliance beim Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs vor [44]. n: Anzahl der Patienten, die die geforderte Anzahl von Tagen für die Erhebung von Daten absolviert haben; N: Anzahl der Patienten				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der monatlichen Migränetage“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Einzelergebnisse der Studien ELEVATE und LIBERTY, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, sind für die verschiedenen Auswertungen des Endpunkts „Veränderung der monatlichen Migränetage“ in Tabelle 4-55 und Tabelle 4-56 dargestellt.

Indirekter Vergleich – Atogepant vs. Erenumab: Migränetage

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

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

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

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung in den Wochen 9 bis 12 gegenüber dem Baselinewert, aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B

Studie	Intervention			Placebo			Intervention vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]; p-Wert	
Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert								
Atogepant-Studie								
ELEVATE	123	-4,09 (5,02)	-4,05 [-4,84; -3,26]	127	-2,32 (3,73)	-2,25 [-3,02; -1,48]	- 1,80 [-2,91; -0,69]; 0,0016	
Erenumab-Studie								
LIBERTY	86	9,07 (2,26)	-1,56 (0,53) ^{a)}	104	9,11 (2,52)	-0,05 (0,43) ^{a)}	-1,51 [-2,73; -0,28]; 0,016	
Indirekter Vergleich: ELEVATE vs. LIBERTY								
Indirekter Vergleich							Atogepant vs. Erenumab	
							LSMD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
							-0,29 [-1,94; 1,36]; 0,7310	-0,05 [-0,32; 0,23]
<p>a: Adjustierte mittlere Veränderung (SE), laut Modul 4 des Herstellerdossiers (Hersteller hat kein KI angegeben) [44].</p> <p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-52 zu finden. Die Angaben zu LIBERTY sind aus Modul 4 des Herstellerdossiers entnommen [44].</p> <p>ELEVATE: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>LIBERTY: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet. KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>								

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% in den Wochen 9 bis 12, aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$							
Atogepant-Studie							
ELEVATE	123	67 (54,4 %)	127	39 (30,7 %)	0,24 [0,12; 0,36]; < 0,0001	3,01 [1,75; 5,17]; < 0,0001	1,77 [1,30; 2,41]; 0,0003
Erenumab-Studie							
LIBERTY	86	26 (30,2 %)	104	14 (13,5 %)	0,17 [0,05; 0,28]; 0,005	2,78 [1,35; 5,75]; 0,005	2,25 [1,25; 4,03]; 0,005
Indirekter Vergleich: ELEVATE vs. LIBERTY							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Erenumab		
					0,07 [-0,10; 0,23]; 0,4233	1,08 [0,44; 2,68]; 0,8633	0,79 [0,41; 1,53]; 0,4808
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$							
Atogepant-Studie							
ELEVATE	123	41 (33,3 %)	127	11 (8,7 %)	0,25 [0,15; 0,34]; < 0,0001	5,23 [2,52; 10,85]; < 0,0001	3,85 [2,08; 7,14]; < 0,0001
Erenumab-Studie							
LIBERTY	86	10 (11,6%)	104	4 (3,8 %)	0,08 [0,00; 0,15]; 0,048	3,32 [1,02; 10,77]; 0,035	3,02 [0,98; 9,30]; 0,054
Indirekter Vergleich: ELEVATE vs. LIBERTY							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Erenumab		
					0,17 [0,04; 0,29]; 0,0075	1,58 [0,39; 6,30]; 0,5205	1,27 [0,35; 4,60]; 0,7112

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

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100 %							
Atogepant-Studie							
ELEVATE	123	20 (16,3 %)	127	5 (3,9 %)	0,12 [0,05; 0,20]; 0,0010	4,36 [1,62; 11,72]; 0,0035	4,13 [1,60; 10,66]; 0,0034
Erenumab-Studie							
LIBERTY	86	6 (7,0 %)	104	0 (0,0 %)	0,07 [0,02; 0,12]; 0,011	16,88 [0,94; 303,98]; 0,055 ^a	15,69 [0,90; 274,62]; 0,059
Indirekter Vergleich: ELEVATE vs. LIBERTY							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Erenumab		
					0,05 [-0,04; 0,14]; 0,2404	0,26 [0,01; 5,48]; 0,3850	0,26 [0,01; 5,36]; 0,3853
<p>a: OR, inkl. 95%-KI und p-Wert durch AbbVie nachberechnet.</p> <p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-52 zu finden. Die Angaben sind aus Modul 4 des Herstellerdossiers und der IQWiG-Nutzenbewertung entnommen [43, 44].</p> <p>ELEVATE: <i>Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ / $\geq 75\%$</i> OR inkl. 95 %-KI und p-Wert wurde mittels eines GLMM für wiederholte Messungen berechnet. RR und RD wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p><i>Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100 %</i> OR inkl. 95 %-KI und p-Wert wurde mittels einer logistischen Regression berechnet. RR und RD wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>LIBERTY: <i>Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$</i> Für die Bestimmung des OR wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Das 95 %-KI wurde mit einer Normalverteilungsapproximation und der p-Wert durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet. RD wurde, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel, das 95 %-KI wurde mit einer Normalverteilungsapproximation und der p-Wert durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet. RR wurden, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel, das 95 %-KI wurde mit einer Normalverteilungsapproximation und der p-Wert durch CSZ-Methodik berechnet.</p>							

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

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
<p><i>Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 75 %</i></p> <p>Für die Bestimmung des OR wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Das 95 %-KI wurde mit einer Normalverteilungsapproximation und der p-Wert durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet.</p> <p>RD und RR wurde, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel, das 95 %-KI wurde mit einer Normalverteilungsapproximation und der p-Wert durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet.</p> <p><i>Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100 %</i></p> <p>RR und RD wurden, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Die 95 %-KI wurden mit einer Normalverteilungsapproximation und p-Werte durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet.</p> <p>Das OR wurde anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.</p> <p>CSZ: Criterion Z for the Chi-squared Test; GLMM: Generalized Linear Mixed Model; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>							

Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Endpunkt Migränetage

Die Analyse zur Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat gegenüber dem Baselinewert zeigte einen signifikanten Vorteil für Atogepant im Vergleich zu Placebo (LSMD: -2,10 [-3,05; -1,15], p-Wert < 0,0001) (Tabelle 4-55).

Die Analyse zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% zeigte jeweils einen signifikanten Vorteil für Atogepant im Vergleich zu Placebo bezogen auf das relative Risiko ($\geq 50\%$: 1,77 [1,30; 2,41], p-Wert = 0,0003; $\geq 75\%$: 3,85 [2,08; 7,14], p-Wert < 0,0001; 100% : 4,13 [1,60; 10,66], p-Wert = 0,0034) (Tabelle 4-56).

Die Analyse zur Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat gegenüber dem Baselinewert zeigte im indirekten Vergleich von Atogepant zu Erenumab bzgl. der LSMD keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4-55).

Auch die Responder-Analyse zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% zeigte im indirekten Vergleich von Atogepant zu Erenumab bzgl. des relativen Risikos keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4-56).

Zusammenfassend zeigt Atogepant im indirekten Vergleich gegenüber Erenumab, dessen Vorteil für den Endpunkt Migränetage/Monat im Nutzenbewertungsverfahren als beträchtlich eingeschätzt wurde, über alle untersuchten Auswertungen des Endpunkts hinweg eine vergleichbar gute Wirksamkeit.

Homogenität der Ergebnisse

Der im vorliegenden Dossier berechnete adjustierte indirekte Vergleich beruht auf dem Vergleich von relativen Effektmaßen innerhalb der Einzelstudien ELEVATE und LIBERTY. Eine Prüfung der Homogenität der Ergebnisse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt. Auf Endpunktebene ergeben sich keine weiteren Aspekte, welche die Übertragbarkeit einschränken könnten, sodass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

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

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Migränetage in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Anzahl Studien	Studie	Atogepant	Fremanezumab	Placebo
3	ELEVATE	•		•
	ADVANCE	•		•
	PROGRESS	•		•
1	FOCUS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

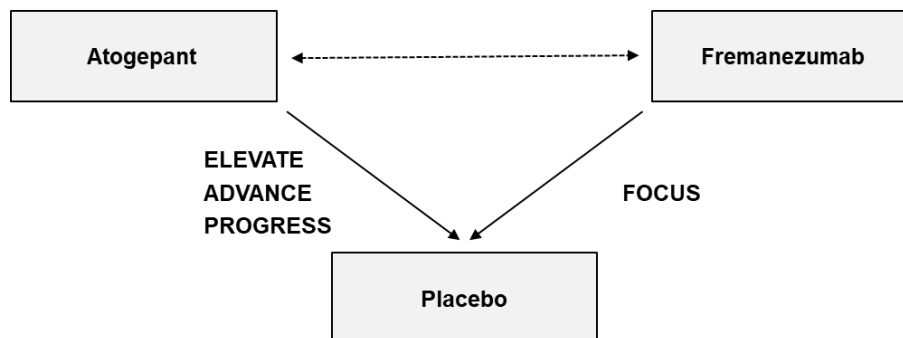


Abbildung 4-14: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Migränetage – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung der Veränderung der monatlichen Migränetage – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Studie	Operationalisierung
ADVANCE PROGRESS ELEVATE	<p>Die Endpunkte wurden in den Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS vergleichbar operationalisiert.</p> <p>Migränetage</p> <p>Die Erhebung der Migränetage erfolgt durch den Patienten mit Hilfe eines elektronischen Migränetagebuchs (zur Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2). Um an der Randomisierung teilnehmen zu können, muss ein Teilnehmer mindestens 28 Tage in der Screening-/Baseline-Periode sein und eDiary-Daten für mindestens 20 Tage (einschließlich fehlender Nachtragung) während der 28-tägigen Screening-/Baseline-Periode melden. Werden weniger als 28 Tage der Baseline-Daten gemeldet, werden die Anzahl der Kopfschmerztage und andere Zählvariablen für die "Baseline" anteilig berechnet, um die Zählung auf ein 28-Tage-Äquivalent zu standardisieren. Im Anschluss an den Behandlungsbeginn wird die Anzahl der Kopfschmerztage in aufeinander folgenden und sich nicht überschneidenden 4-Wochen-Fenstern (d.h. 28 Tage) gezählt. Kopfschmerzen, die in einen nachfolgenden 4-Wochen-Zeitraum hineinreichen, werden (mit Angabe von Schweregrad und Dauer) als in jedem Zeitraum auftretend gezählt. Wenn ein eDiary-Fenster eines Teilnehmers mindestens 14, aber weniger als 28 Tage gemeldete Daten enthält, wird der anteilige Ansatz verwendet. Wenn ein Teilnehmer weniger als 14 Tage Kopfschmerzdaten meldet, werden die beobachteten Zählungen des Teilnehmers in diesem speziellen 28-Tage-eDiary-Fenster für dieses Fenster als fehlend gesetzt.</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Für den Endpunkt Migränetage pro Monat (zur Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2) werden Responder-Analysen herangezogen, welche eine Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und um 100% im Vergleich zur Baseline, gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum, zeigen.</p> <p>Folgende Variablen wurden ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum • Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum • Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100% gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum <p>Statistische Analyse</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf der mITT-Population der jeweiligen Studie. Entsprechend der Definition der mITT gibt es keine fehlenden Werte.</p> <p>ELEVATE</p> <p><u>Binäre Auswertungen</u></p> <p><i>Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ / $\geq 75\%$ / 100% gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum</i></p> <p>Das Odds Ratio inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert wurde mittels einer logistischen Regression berechnet. Dabei wurden die monatlichen Migränetage zu Baseline, die Behandlungsgruppe und die Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2) als erklärende Variable verwendet.</p>

Für der Reduktion um 100 % wurde die logistische Regression mit Firth-Korrektur berechnet. Das relative Risiko und die Risikodifferenz wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Im Falle von Nullzellen wurde für die Berechnung des relativen Risikos, eine Nullzellenkorrektur angewandt, indem der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden 2x2-Tabelle hinzugefügt wurde.

ADVANCE

Binäre Auswertungen

Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ / $\geq 75\%$ / 100% gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum

Das Odds Ratio inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert wurden mittels einer logistischen Regression berechnet. Dabei wurden die monatlichen Migränetage zu Baseline und die Behandlungsgruppe als erklärende Variable verwendet.

Für die Reduktion um $\geq 75\%$ und 100% wurde die logistische Regression mit Firth-Korrektur berechnet.

Das relative Risiko und die Risikodifferenz wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Im Falle von Nullzellen wurde für die Berechnung des relativen Risikos, eine Nullzellenkorrektur angewandt, indem der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden 2x2-Tabelle hinzugefügt wurde.

PROGRESS

Binäre Auswertungen

Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ / $\geq 75\%$ / 100% gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum

Das Odds Ratio inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert wurden mittels einer logistischen Regression berechnet. Dabei wurden die monatlichen Migränetage zu Baseline, Stratifizierung nach Region, Stratifizierung von Medikamentenübergebrauch und die Behandlungsgruppe als erklärende Variable verwendet.

Für die Reduktion um 100 % wurde die logistische Regression mit Firth-Korrektur berechnet.

Das relative Risiko und die Risikodifferenz wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Im Falle von Nullzellen wurde für die Berechnung des relativen Risikos, eine Nullzellenkorrektur angewandt, indem der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden 2x2-Tabelle hinzugefügt wurde.

FOCUS

Die Angaben wurden gekürzt dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [92].

Operationalisierung

Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuchs erfasst. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 75%ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen.

An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 48 Stunden seit dem letzten

Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend“ vermerkt.

Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat:

- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Migräne mit oder ohne Aura auf
- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) auf
- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten.

Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)]. Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet.

Statistische Analyse

Die Auswertungen erfolgen auf der ITT-Population.

Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen:

- Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet.
- Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert.

Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen:

- Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet.
- Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert.

Die Berechnung des RR basiert auf einer Vierfeldertafel. Die Berechnung des p-Wertes assoziiert mit dem RR wurde durch das IQWiG nachträglich mit einem unbedingten exakten Test nach der CSZ-Methode (nach Martin Andrés et al, 1994) durchgeführt [45].

Die RD und das OR wurden von AbbVie nachberechnet. Die RD und das OR wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Im Falle von Nullzellen wurde für die Berechnung des relativen Risikos, eine Nullzellenkorrektur angewandt, indem der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden 2x2-Tabelle hinzugefügt wurde.

CSZ: Criterion Z for the Chi-squared Test; EOT: End of Treatment; ICHD: International Classification of Headache Disorders; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; mITT: modified Intention-to-Treat; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der monatliche Migränetage“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Atogepant						
ADVANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROGRESS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELEVATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Fremanezumab						
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Atogepant-Studien (ADVANCE, PROGRESS, ELEVATE) und der Fremanezumab-Studie FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für alle Studien als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für alle Studien als niedrig eingeschätzt wird. Die Rücklaufquoten für das eDiary lagen zu Baseline in den Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS bei 100 % und zu den folgenden Visiten bis Woche 12 bei mindestens 89 % (Tabelle 4-60). Für die Studie FOCUS liegt die Angabe vor, dass die Rücklaufquoten der Patienten der ITT bei mindestens 96 % lag [92]

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten eDiary – Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Fremanezumab

Zeitpunkt	ELEVATE		ADVANCE		PROGRESS		FOCUS	
	Placebo (N = 127)	Atogepant (N = 123)	Placebo (N = 17)	Atogepant (N = 26)	Placebo (N = 54)	Atogepant (N = 63)	Placebo	Fremanezumab
Abgeschlossene eDiary Einträge								
Baseline								
n (%)	127 (100,0)	123 (100)	17 (100,0)	26 (100,0)	54 (100,0)	63 (100,0)	– a)	– a)
Woche 1-4								
n (%)	126 (99,2)	121 (98,4)	17 (100,0)	26 (100,0)	54 (100,0)	63 (100,0)	– a)	– a)
Woche 5-8								
n (%)	126 (99,2)	121 (98,4)	17 (100,0)	24 (92,3)	49 (90,7)	62 (98,4)	– a)	– a)
Woche 9-12								
n (%)	124 (97,6)	114 (92,7)	17 (100,0)	23 (88,5)	48 (88,9)	60 (95,2)	– a)	– a)
a) Für alle Endpunkte die aus dem elektronischen Kopfschmerztagebuch berechnet wurden, lag die Rücklaufquote der Patienten der ITT bei mindestens 96 % [92]. ITT: Intention-to-Treat; n: Anzahl der Patienten, die die geforderte Anzahl von Tagen für die Erhebung von Daten absolviert haben; N: Anzahl der Patienten								

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der monatlichen Migränetage“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Einzelergebnisse der Atogepant-Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, sind für den Endpunkt „Veränderung der monatlichen Migränetage“ (Responderanalysen) in Tabelle 4-61 separat dargestellt sowie mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst worden. Die Ergebnisse wurden zudem als Forest-Plot dargestellt (siehe Abbildung 4-15, Abbildung 4-16, Abbildung 4-17). Die Einzelergebnisse der Studie FOCUS werden im Rahmen des indirekten Vergleichs dargestellt (siehe Tabelle 4-62).

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

Meta-Analyse – Atogepant vs. Fremanezumab: Migränetage

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum, aus RCT – AMNOG-Population B

Studie	Atogepant		Placebo		Atogepant vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	123	61 (49,6 %)	127	23 (18,1 %)	0,31 [0,20; 0,43]; < 0,00001	4,74 [2,63; 8,55]; < 0,0001	2,74 [1,82; 4,13]; < 0,0001
ADVANCE	26	17 (65,4 %)	17	2 (11,8 %)	0,54 [0,30; 0,77]; < 0,0001	14,41 [2,67; 77,82]; 0,0019	5,56 [1,47; 21,05]; 0,0116
PROGRESS	63	24 (38,1 %)	54	12 (22,2 %)	0,16 [-0,00; 0,32]; 0,0568	2,46 [1,06; 5,72]; 0,0366	1,71 [0,95; 3,09]; 0,0734
Meta-Analyse	212	102 (48,1 %)	198	37 (18,7 %)	0,30 [0,21; 0,39]; < 0,0001	4,23 [2,66; 6,72]; < 0,0001	2,47 [1,79; 3,43]; < 0,0001
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	123	32 (26,0 %)	127	3 (2,4 %)	0,24 [0,15; 0,32]; < 0,00001	14,32 [4,24; 48,36]; < 0,0001	11,01 [3,46; 35,03]; < 0,0001
ADVANCE	26	13 (50,0 %)	17	0 (0,0 %)	0,50 [0,31; 0,69]; < 0,00001	37,19 [1,89; 732,02]; 0,0174	18,00 [1,14; 284,10]; 0,0400
PROGRESS	63	13 (20,6 %)	54	3 (5,6 %)	0,15 [0,03; 0,27]; 0,0116	4,97 [1,31; 18,90]; 0,0185	3,71 [1,12; 12,35]; 0,0323
Meta-Analyse	212	58 (27,4 %)	198	6 (3,0 %)	0,24 [0,18; 0,30]; < 0,0001	9,98 [4,22; 23,61]; < 0,0001	7,10 [3,20; 15,75]; < 0,0001

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

Studie	Atogepant		Placebo		Atogepant vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100 %							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	123	10 (8,1 %)	127	0 (0,0 %)	0,08 [0,03; 0,13]; 0,0010	19,71 [1,28; 304,13] 0,0328	21,68 [1,28; 365,96]; 0,0329
ADVANCE	26	3 (11,5 %)	17	0 (0,0 %)	0,12 [-0,01; 0,24]; 0,0655	5,34 [0,25; 113,00]; 0,2817	4,67 [0,26; 85,03]; 0,2982
PROGRESS	63	1 (1,6 %)	54	0 (0,0 %)	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,3134	3,30 [0,23; 48,33]; 0,3835	2,58 [0,11; 62,01]; 0,5594
Meta-Analyse	212	14 (6,6 %)	198	0 (0,0 %)	0,04 [0,01; 0,06]; 0,0032	7,08 [1,40; 35,80]; 0,0180	6,89 [1,25; 38,03]; 0,0268
<p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-58 zu finden.</p> <p>ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS: OR inkl. 95 %-KI und p-Wert wurde mittels einer logistischen Regression berechnet. RR und RD wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>Meta-Analyse: OR, RR und RD wurden mit einem Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>							

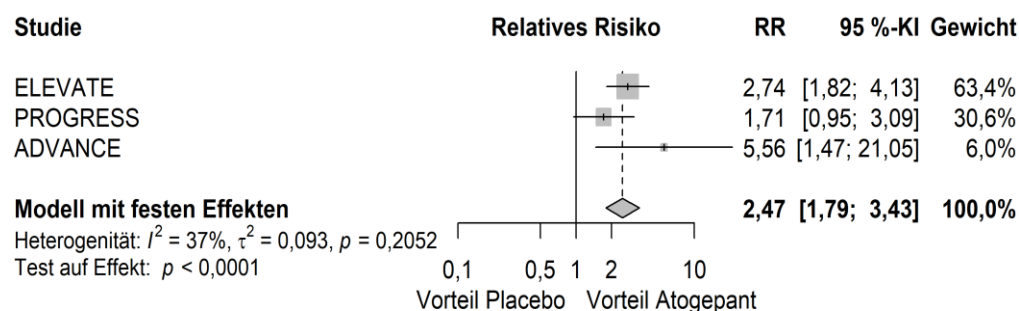


Abbildung 4-15: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ – AMNOG-Population B

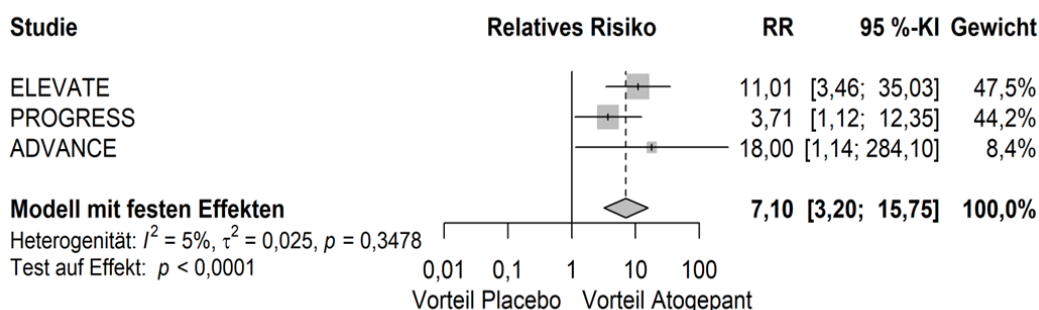


Abbildung 4-16: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ – AMNOG-Population B

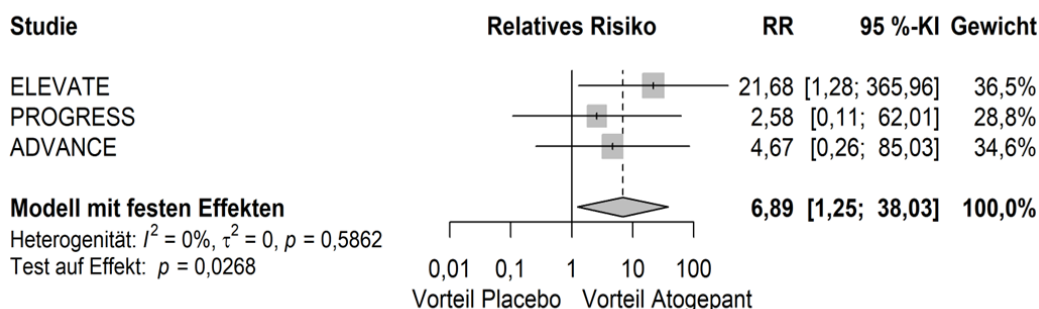


Abbildung 4-17: Forest-Plot der Meta-Analyse zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100 % – AMNOG-Population B

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse des Endpunkts Migränetage

Die Analyse zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ zeigte bei einer homogenen Datenlage in der Meta-Analyse einen signifikanten Vorteil für Atogepant im Vergleich zu Placebo bezogen auf das relative Risiko ($\geq 50\%$: 2,47 [1,79; 3,43], p -Wert $< 0,0001$) (Tabelle 4-61, Abbildung 4-15). Dieser signifikante Vorteil im relativen Risiko bestätigt sich in der Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ und 100 % bei ebenfalls homogener Datenlage gegenüber Placebo ($\geq 75\%$: 7,10 [3,20; 15,75],

p-Wert < 0,0001; 100 %: 6,89 [1,25; 38,03], p-Wert = 0,0268) (Tabelle 4-61, Abbildung 4-16, Abbildung 4-17). Auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse können die dargestellten Endpunkte für die Durchführung eines indirekten Vergleichs verwendet werden.

Indirekter Vergleich – Atogepant vs. Fremanezumab: Migränetage

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

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

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

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

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% gemittelt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum, aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	123	61 (49,6 %)	127	23 (18,1 %)	0,31 [0,20; 0,43]; < 0,0001	4,74 [2,63; 8,55]; < 0,0001	2,74 [1,82; 4,13]; < 0,0001
ADVANCE	26	17 (65,4 %)	17	2 (11,8 %)	0,54 [0,30; 0,77]; < 0,0001	14,41 [2,67; 77,82]; 0,0019	5,56 [1,47; 21,05]; 0,0116
PROGRESS	63	24 (38,1 %)	54	12 (22,2 %)	0,16 [-0,00; 0,32]; 0,0568	2,46 [1,06; 5,72]; 0,0366	1,71 [0,95; 3,09]; 0,0734
Meta-Analyse	212	102 (48,1 %)	198	37 (18,7 %)	0,30 [0,21; 0,39]; < 0,0001	4,23 [2,66; 6,72]; < 0,0001	2,47 [1,79; 3,43]; < 0,0001
Fremanezumab-Studie							
FOCUS	388	144 (37,1 %)	195	19 (9,7 %)	0,27 [0,21; 0,34]; < 0,0001 ^a	5,47 [3,26; 9,16]; < 0,0001 ^a	3,82 [2,44; 5,97]; < 0,001
Indirekter Vergleich: Meta-Analyse vs. FOCUS							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Fremanezumab		
					0,03 [-0,08; 0,13]; 0,6229	0,77 [0,39; 1,55]; 0,4674	0,65 [0,37; 1,13]; 0,1264

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

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 75 %							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	123	32 (26,0 %)	127	3 (2,4 %)	0,24 [0,15; 0,32]; < 0,0001	14,32 [4,24; 48,36]; < 0,0001	11,01 [3,46; 35,03]; < 0,0001
ADVANCE	26	13 (50,0 %)	17	0 (0,0 %)	0,50 [0,31; 0,69]; < 0,00001	37,19 [1,89; 732,02]; 0,0174	18,00 [1,14; 284,10]; 0,0400
PROGRESS	63	13 (20,6 %)	54	3 (5,6 %)	0,15 [0,03; 0,27]; 0,0116	4,97 [1,31; 18,90]; 0,0185	3,71 [1,12; 12,35]; 0,0323
Meta-Analyse	212	58 (27,5 %)	198	6 (3,3 %)	0,24 [0,18; 0,30]; < 0,0001	9,98 [4,22; 23,61]; < 0,0001 ^{a)}	7,10 [3,20; 15,75]; < 0,0001
Fremanezumab-Studie							
FOCUS	388	46 (11,9 %)	195	5 (2,7 %)	0,09 [0,05; 0,13]; < 0,0001 ^{a)}	5,11 [2,00; 13,08]; 0,0007 ^{a)}	4,64 [1,87; 11,48]; < 0,001
Indirekter Vergleich: Meta-Analyse vs. FOCUS							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Fremanezumab		
					0,15 [0,07; 0,22]; 0,0001	1,95 [0,55; 6,99]; 0,3032	1,53 [0,46; 5,13]; 0,4870

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

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100 %							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	123	10 (8,1 %)	127	0 (0,0 %)	0,08 [0,03; 0,13]; 0,0010	19,71 [1,28; 304,13]; 0,0328	21,68 [1,28; 365,96]; 0,0329
ADVANCE	26	3 (11,5 %)	17	0 (0,0 %)	0,12 [-0,01; 0,24]; 0,0655	5,34 [0,25; 113,00]; 0,2817	4,67 [0,26; 85,03]; 0,2982
PROGRESS	63	1 (1,6 %)	54	0 (0,0 %)	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,3134	3,30 [0,23; 48,33]; 0,3835	2,58 [0,11; 62,01]; 0,5594
Meta-Analyse	212	14 (6,6 %)	198	0 (0,0 %)	0,04 [0,01; 0,06]; 0,0032	7,08 [1,40; 35,80]; 0,0180	6,89 [1,25; 38,03]; 0,0268
Fremanezumab-Studie							
FOCUS	388	4 (1,0 %)	195	0 (0,0 %)	0,01 [0,00; 0,02]; 0,0444 ^a	4,58 [0,25; 85,43]; 0,3085 ^a	4,54 [0,25; 83,91]; 0,161
Indirekter Vergleich: Meta-Analyse vs. FOCUS							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Fremanezumab		
					0,03 [0,00; 0,06]; 0,0449	1,55 [0,05; 43,90]; 0,7983	1,52 [0,05; 44,64]; 0,8083
<p>a: RD und OR inkl. 95%-KI und p-Werte durch AbbVie nachberechnet. Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-58 zu finden. Die Ergebnisse zum RR sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7].</p> <p>ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS: OR inkl. 95 %-KI und p-Wert wurde mittels einer logistischen Regression berechnet. RR und RD wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>Meta-Analyse: OR, RR und RD wurden mit einem Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>FOCUS: OR und RD wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. RR wurde auf Grundlage einer Vierfeldertafel berechnet, der p-Wert ist nach CSZ-Methodik berechnet.</p>							

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

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet. CSZ: Criterion Z for the Chi-squared Test; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							

Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Endpunkt Migränetage

Die Responder-Analyse zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% zeigte im indirekten Vergleich von Atogepant zu Fremanezumab bzgl. des relativen Risikos keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4-62).

Zusammenfassend zeigt Atogepant im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab, dessen Vorteil für den Endpunkt Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ im Nutzenbewertungsverfahren als beträchtlich eingeschätzt wurde, über alle untersuchten Auswertungen des Endpunkts hinweg eine vergleichbar gute Wirksamkeit.

Homogenität der Ergebnisse

Bei der Betrachtung der Meta-Analyse für den Endpunkt „Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ “ ergibt sich eine homogene Datenlage (p-Wert = 0,2052, siehe Abbildung 4-15). Für die Endpunkte „Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ “ (p-Wert = 0,3478) und 100% (p-Wert = 0,5862) und liegt ebenfalls eine homogene Datenlage vor (siehe Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt. Auf Endpunktebene ergeben sich keine weiteren Aspekte, welche die Übertragbarkeit einschränken könnten, sodass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

4.3.2.1.3.1.3 Endpunkt EQ-5D VAS – indirekter Vergleich aus RCT

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

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

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt EQ-5D VAS in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Anzahl Studien	Studie	Atogepant	Erenumab	Placebo
1	ELEVATE	•		•
1	LIBERTY		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

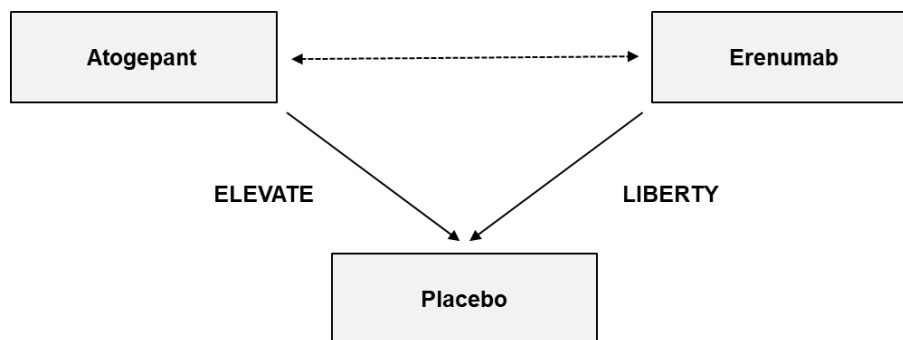


Abbildung 4-18: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EQ-5D VAS – Atogepant vs. Erenumab

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung des EQ-5D VAS – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Studie	Operationalisierung
ELEVATE	<p>EQ-5D VAS</p> <p>Der EQ-5D-5L ist ein generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität (zur Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2). Der EQ-5D-5L besteht aus zwei Komponenten - dem beschreibenden System des EQ-5D und der visuellen Analogskala (VAS), welche den Gesundheitszustand erfasst. Für die Nutzenbewertung wird regelhaft ausschließlich die VAS herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2).</p> <p>Der EQ-5D VAS erfasst den selbst eingeschätzten Gesundheitszustand des Befragten auf einer vertikalen, visuellen Analogskala, deren Endpunkte mit "Bestem vorstellbarer Gesundheitszustand" und "Schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand" bezeichnet sind. Der Bewertungsbereich der EQ-5D VAS reicht von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bestem vorstellbarer Gesundheitszustand).</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Der EQ-5D-5L (einschließlich VAS-Score) wird mittels eDiary während der Baseline-Periode und während bestimmter Zeiträume (i.d.R. 7 Tage) vor der Visite 1 bis 7 erfasst. Bei Visite 8 (Follow up) wird der EQ-5D-5L auf einem eTablet ausgefüllt.</p> <p>Der VAS-Score für einen bestimmten Zeitraum wird jeweils als Durchschnitt der verfügbaren Werte in diesem Zeitraum berechnet, wenn mindestens 50 % der täglichen Werte verfügbar sind; andernfalls werden die Werte als fehlend eingestuft. Für einen Zeitraum von 14 Tagen sind beispielsweise mindestens 7 Bewertungen erforderlich, für einen Zeitraum von 7 Tagen sind mindestens 4 Bewertungen erforderlich (z. B. zu Baseline).</p> <p>Folgende Variable wurde ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert <p>Statistische Analyse</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf der mITT-Population der jeweiligen Studie.</p> <p>Kontinuierliche Auswertung</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels einem Mixed effect Model für wiederholte Messungen (MMRM). Dabei wurde der Baselinewert des EQ-5D VAS als Kovariate, die Behandlungsgruppe, die Visite (Monat), die Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2) und die Anzahl an Migränetagen zur Screening/Baseline-Periode (4 bis < 8 und ≥ 8) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert des EQ-5D VAS und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix und die Kenward-Roger Approximation zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.</p> <p>Zur Bestimmung des Effekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert berechnet.</p> <p>Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.</p>
LIBERTY	<p>Die Angaben wurden gekürzt dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [44]:</p> <p>Der Fragebogen wird durch den Patienten mit Hilfe eines elektronischen Migränetagebuchs während der Studienvisiten vor den Studienuntersuchungen ausgefüllt.</p>

<p>Operationalisierung: Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores zu Monat 3: Differenz der mittleren Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores von Baseline zu Monat 3. <p>Statistische Analyse Die Auswertungen erfolgen auf dem FAS.</p> <p>Kontinuierliche Auswertung Für kontinuierliche Endpunkte werden der Wert des betrachteten Endpunkts zu Baseline inkl. Standardabweichung und die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber Baseline inkl. Standardfehler für jeden Behandlungsarm angegeben. Zur Prüfung möglicher Unterschiede zwischen Erenumab und Placebo wurden die adjustierte Mittelwertdifferenz, das dazugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert berechnet. Zur Berechnung wurde ein lineares gemischtes Modell mit wiederholten Messungen verwendet unter Berücksichtigung des Wertes der betrachteten Variable zu Baseline als Kovariate, der Behandlung, der Visite und der Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat) als feste Effekte und der Interaktion von Behandlung und Visite. Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.</p> <p>EQ-5D-5L: European Quality of Life –5 Dimensional; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Questionnaire Visuelle Analogskala; FAS: Full Analysis Set; LSM: Least Squares Minimum Distance; mITT: Modified Intent-to-Treat; SAP: Statistischer Analyseplan; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Atogepant						
ELEVATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Erenumab						
LIBERTY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei ELEVATE und LIBERTY handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial der Studien ELEVATE und LIBERTY wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es liegen bei beiden Studien keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird. Die Rücklaufquote des EQ-5D VAS betrug in der ELEVATE-Studie über den Zeitraum von Woche 1 bis Woche 12 mindestens 78 % (Tabelle 4-66). Die Rücklaufquoten zu Baseline lagen in beiden Studienarmen bei knapp über 60 %, was auf ein strukturelles Problem im Rahmen der Erhebung schließen lässt. Da die Rücklaufquoten in beiden Armen gleich niedrig waren und die Studie doppelblind war, wird davon ausgegangen, dass die fehlenden Werte unabhängig von der Behandlung waren. Die Rücklaufquoten in der Studie LIBERTY für den patientenberichteten Fragebogen lagen zu Baseline bei 100 % und zu Woche 12 bei 97 % [44].

Tabelle 4-66: Rücklaufquoten EQ-5D VAS – Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Erenumab

Zeitpunkt	ELEVATE		LIBERTY	
	Placebo (N = 127)	Atogepant (N = 123)	Placebo (N = 105)	Erenumab (N = 88)
EQ-5D VAS				
Baseline				
n (%)	82 (64,6)	76 (61,8)	105 (100,0)	88 (100,0)
Woche 1-2				
n (%)	116 (91,3)	109 (88,6)	–	–
Woche 4				
n (%)	112 (88,2)	102 (82,9)	–	–
Woche 6				
n (%)	108 (85,0)	102 (82,9)	–	–
Woche 8				
n (%)	104 (81,9)	98 (79,7)	–	–
Woche 12				
n (%)	108 (85,0)	97 (78,9)	86 (97,7)	104 (99,0)
Die Angaben zu LIBERTY wurden aus Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [44]. n: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Werten zu einem bestimmten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patienten				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Einzelergebnisse der Studien ELEVATE und LIBERTY, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, sind für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in Tabelle 4-67 dargestellt.

Indirekter Vergleich – Atogepant vs. Erenumab: EQ-5D VAS

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

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

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

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B

Studie	Intervention			Placebo			Intervention vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]; p-Wert	
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert								
Atogepant-Studie								
ELEVATE	123	77,05 (12,86)	6,95 [4,16; 9,75]	127	75,93 (14,04)	4,98 [2,27; 7,70]	1,97 [-1,80; 5,74]; 0,3036	
Erenumab-Studie								
LIBERTY	86	79,66 (16,80)	2,12 (2,12) ^{a)}	104	77,50 (19,92)	0,76 (1,81) ^{a)}	1,35 [-4,18; 6,88]; 0,630	
Indirekter Vergleich: ELEVATE vs. LIBERTY								
Indirekter Vergleich							Atogepant vs. Erenumab	
							LSMD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
							0,62 [-6,07; 7,31]; 0,8559	0,03 [-0,25; 0,30]
<p>a): Adjustierte mittlere Veränderung (SE), laut Modul 4 des Herstellerdossiers (Hersteller hat kein KI angegeben) [44].</p> <p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-52 zu finden. Die Angaben zu LIBERTY sind aus Modul 4 des Herstellerdossiers und dem G-BA Beschluss entnommen [44] [8].</p> <p>ELEVATE: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>LIBERTY: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.</p> <p>EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Questionnaire Visuelle Analogskala; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Difference MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>								

Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Endpunkt EQ-5D VAS

Die Analyse zur Veränderung des EQ-5D VAS gegenüber dem Baselinewert zeigte keinen signifikanten Vorteil für Atogepant im Vergleich zu Placebo bezogen auf die LSMD (1,97 [-1,80; 5,74], p-Wert 0,3036) (Tabelle 4-67).

Die Analyse zur Veränderung des EQ-5D VAS gegenüber dem Baselinewert zeigte im indirekten Vergleich von Atogepant zu Erenumab bzgl. der LSMD keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4-67).

Zusammenfassend zeigte Atogepant im indirekten Vergleich gegenüber Erenumab, welches im Nutzenbewertungsverfahren keinen statistisch signifikanten Vor- oder Nachteil zeigte, in der untersuchten Auswertung eine vergleichbar gute Wirksamkeit.

Homogenität der Ergebnisse

Der im vorliegenden Dossier berechnete adjustierte indirekte Vergleich beruht auf dem Vergleich von relativen Effektmaßen innerhalb der Einzelstudien ELEVATE und LIBERTY. Eine Prüfung der Homogenität der Ergebnisse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt. Auf Endpunktebene ergeben sich keine weiteren Aspekte, welche die Übertragbarkeit einschränken könnten, sodass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

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

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt EQ-5D VAS in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Anzahl Studien	Studie	Atogepant	Fremanezumab	Placebo
3	ELEVATE	•		•
	ADVANCE	•		•
	PROGRESS	•		•
1	FOCUS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

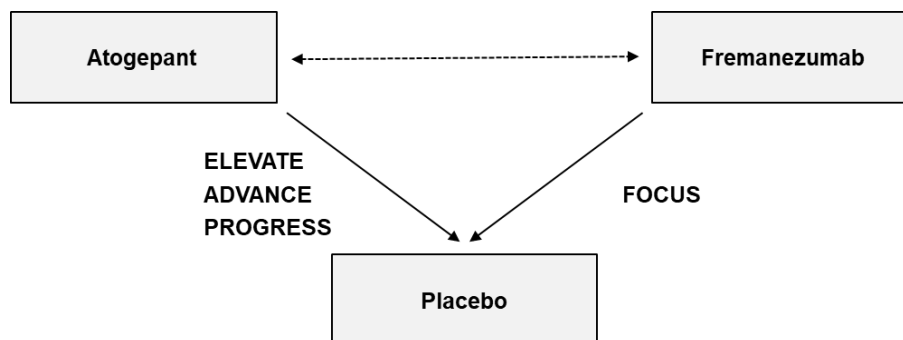


Abbildung 4-19: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EQ-5D VAS – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung des EQ-5D VAS – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Studie	Operationalisierung
ADVANCE PROGRESS ELEVATE	<p>Der Endpunkt wurde in den Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS vergleichbar operationalisiert.</p> <p>EQ-5D VAS</p> <p>Der EQ-5D-5L ist ein generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität (zur Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2). Der EQ-5D-5L besteht aus zwei Komponenten - dem beschreibenden System des EQ-5D und der visuellen Analogskala (VAS), welche den Gesundheitszustand erfasst. Für die Nutzenbewertung wird regelhaft ausschließlich die VAS herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2).</p> <p>Der EQ-5D VAS erfasst den selbst eingeschätzten Gesundheitszustand des Befragten auf einer vertikalen, visuellen Analogskala, deren Endpunkte mit "Bestem vorstellbarer Gesundheitszustand" und "Schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand" bezeichnet sind. Der Bewertungsbereich der EQ-5D VAS reicht von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bestem vorstellbarer Gesundheitszustand).</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Der EQ-5D-5L (einschließlich VAS-Score) wird mittels eDiary während der Baseline-Periode und während bestimmter Zeiträume (i.d.R. 7 Tage) vor der Visite 1 bis 7 erfasst. Bei Visite 8 (Follow up) wird der EQ-5D-5L auf einem eTablet ausgefüllt.</p> <p>Der VAS-Score für einen bestimmten Zeitraum wird jeweils als Durchschnitt der verfügbaren Werte in diesem Zeitraum berechnet, wenn mindestens 50 % der täglichen Werte verfügbar sind; andernfalls werden die Werte als fehlend eingestuft. Für einen Zeitraum von 14 Tagen sind beispielsweise mindestens 7 Bewertungen erforderlich, für einen Zeitraum von 7 Tagen sind mindestens 4 Bewertungen erforderlich (z. B. zu Baseline).</p> <p>Folgende Variable wurde ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert

Statistische Analyse

Alle Auswertungen erfolgen auf der mITT-Population der jeweiligen Studie.

ELEVATE***Kontinuierliche Auswertung******EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert***

Die Auswertung erfolgte mittels einem Mixed effect Model für wiederholte Messungen (MMRM). Dabei wurde der Baselinewert des EQ-5D VAS als Kovariate, die Behandlungsgruppe, die Visite (Monat), die Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2) und die Anzahl an Migränetagen zur Screening/Baseline-Periode (4 bis < 8 und ≥ 8) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert des EQ-5D VAS und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix und die Kenward-Roger Approximation zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.

Zur Bestimmung des Effekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert berechnet.

Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.

ADVANCE***Kontinuierliche Auswertung******EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert***

Die Auswertung erfolgte mittels einem Mixed-Effekt-Modell für wiederholte Messungen (MMRM). Dabei wurde der Baselinewert des EQ-5D VAS als Kovariate, die Behandlungsgruppe und die Visite (Monat) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert des EQ-5D VAS und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix und die Kenward-Roger Approximation zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.

Zur Bestimmung des Effekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert berechnet.

Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.

PROGRESS***Kontinuierliche Auswertung******EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert***

Die Auswertung erfolgte mittels einem Mixed effect Model für wiederholte Messungen (MMRM). Dabei wurden der Baselinewert des EQ-5D VAS als Kovariate, die Behandlungsgruppe, Stratifizierung nach Region, Startifizierung nach Medikamenten-übergebrauch und die Visite (Monat) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert des EQ-5D VAS und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix und die Kenward-Roger Approximation zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.

Zur Bestimmung des Effekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert berechnet.

Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.

FOCUS

Die Angaben wurden gekürzt dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [92].

Operationalisierung

Erfassung des EQ-5D-5L zu den 4 Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 \pm 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche

<p>24 (Tag 168 ± 5 Tage).</p> <p>Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die Auswertungen erfolgen auf der ITT-Population.</p> <p>Kontinuierliche Auswertung</p> <p>Es wurde eine ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen der Behandlung und dem Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten berechnet.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D-5L: European Quality of Life –5 Dimensional; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Questionnaire Visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-treat; LSMD: Least Squares Minimum Distance; mITT: modified Intention-to-Treat; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Atogepant						
ADVANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROGRESS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELEVATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Fremanezumab						
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Atogepant-Studien (ADVANCE, PROGRESS, ELEVATE) und der Fremanezumab-Studie FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf

Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt jeweils als niedrig eingeschätzt wird. Die Rücklaufquote des EQ-5D VAS betrug in den Atogepant-Studien über den Zeitraum von 12 Wochen mindestens 67 % (Tabelle 4-71). Die Rücklaufquoten der Studien PROGRESS und ELEVATE waren zu Baseline auffallend niedrig, was auf ein strukturelles Problem im Rahmen der Erhebung schließen lässt. Da die Rücklaufquoten in den Studien in beiden Armen gleich niedrig waren und die Studie doppelblind war, wird davon ausgegangen, dass die fehlenden Werte unabhängig von der Behandlung waren. Die Rücklaufquoten in der Studie FOCUS für den patientenberichteten Fragebogen lagen zu Baseline bei 100 % und zu Woche 12 bei 94 % [75].

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten EQ-5D VAS-Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Fremanezumab

Zeitpunkt	ELEVATE		ADVANCE		PROGRESS		FOCUS	
	Placebo (N = 127)	Atogepant (N = 123)	Placebo (N = 17)	Atogepant (N = 26)	Placebo (N = 54)	Atogepant (N = 63)	Placebo (N = 195)	Fremanezumab (N = 388)
EQ-5D VAS								
Baseline								
n (%)	82 (64,6)	76 (61,8)	17 (100,0)	26 (100,0)	23 (42,6)	32 (50,8)	195 (100,0)	388 (100,0)
Woche 1-2								
n (%)	116 (91,3)	109 (88,6)	–	–	44 (81,5)	58 (92,1)	–	–
Woche 4								
n (%)	112 (88,2)	102 (82,9)	17 (100,0)	24 (92,3)	41 (75,9)	50 (79,4)	–	–
Woche 6								
n (%)	108 (85,0)	102 (82,9)	–	–	41 (75,9)	50 (79,4)	–	–
Woche 8								
n (%)	104 (81,9)	98 (79,7)	17 (100,0)	23 (88,5)	40 (74,1)	49 (77,8)	–	–
Woche 12								
n (%)	108 (85,0)	97 (78,9)	16 (94,1)	23 (88,5)	36 (66,7)	49 (77,8)	184 (94,4)	378 (97,4)
Die Angaben zu FOCUS wurden aus der „Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Fremanezumab“ entnommen [75].								
n: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Werten zu einem bestimmten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patienten								

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Einzelergebnisse der Studien ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS und FOCUS, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, sind für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in Tabelle 4-72 und Tabelle 4-73 dargestellt.

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

Meta-Analyse – Atogepant vs. Fremanezumab: EQ-5D VAS

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT – AMNOG-Population B

Studie	Atogepant			Placebo			Atogepant vs. Placebo
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]; p-Wert
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	123	77,05 (12,86)	6,95 [4,16; 9,75]	127	75,93 (14,04)	4,98 [2,27; 7,70]	1,97 [-1,80; 5,74]; 0,3036
ADVANCE	26	79,04 (16,19)	3,21 [-1,77; 8,18]	17	83,75 (15,48)	3,31 [-2,66; 9,27]	-0,10 [-7,89; 7,70]; 0,9802
PROGRESS	63	59,78 (22,97)	7,64 [1,32; 13,97]	54	62,08 (15,94)	5,07 [-2,19; 12,32]	2,58 [-6,55; 11,71]; 0,5753
Meta-Analyse							1,70 [-1,48; 4,88]; 0,2951
<p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-69 zu finden.</p> <p>ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Meta-Analyse: Die LSMD wurde in einem Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode bestimmt, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Questionnaire Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Difference; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung</p>							

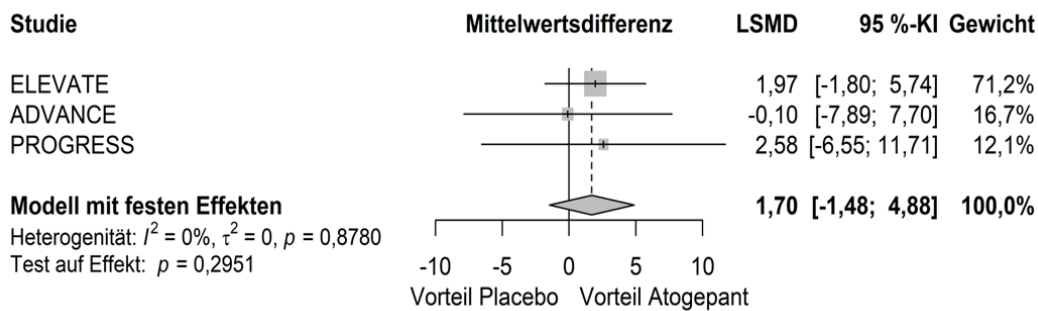


Abbildung 4-20: Forest-Plot der Meta-Analyse zum EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt EQ-5D VAS

Die Analyse zur Veränderung des EQ-5D VAS gegenüber dem Baselinewert zeigte bei homogener Datenlage in der Meta-Analyse in der LSMD keinen signifikanten Unterschied zwischen Atogepant und Placebo (1,70 [-1,48; 4,88], p-Wert = 0,2951) (Tabelle 4-72, Abbildung 4-20). Auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse kann der dargestellte Endpunkt für die Durchführung eines indirekten Vergleichs verwendet werden.

Indirekter Vergleich – Atogepant vs. Fremanezumab: EQ-5D VAS

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

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

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

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

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den EQ-5D VAS, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B

Studie	Intervention			Placebo			Intervention vs. Placebo LSMD [95 %-KI]; p-Wert	
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]		
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert								
Atogepant-Studien								
ELEVATE	123	77,05 (12,86)	6,95 [4,16; 9,75]	127	75,93 (14,04)	4,98 [2,27; 7,70]	1,97 [-1,80; 5,74]; 0,3036	
ADVANCE	26	79,04 (16,19)	3,21 [-1,77; 8,18]	17	83,75 (15,48)	3,31 [-2,66; 9,27]	-0,10 [-7,89; 7,70]; 0,9802	
PROGRESS	63	59,78 (22,97)	7,64 [1,32; 13,97]	54	62,08 (15,94)	5,07 [-2,19; 12,32]	2,58 [-6,55; 11,71]; 0,5753	
Meta-Analyse							1,70 [-1,48; 4,88]; 0,2951	
Fremanezumab-Studie								
FOCUS	388	69,6 (21,2)	6,28 (20,14) ^{a)}	195	70,1 (20,1)	1,72 (17,6) ^{a)}	4,22 [1,28; 7,17]; 0,005	
Indirekter Vergleich: Meta-Analyse vs. FOCUS								
Indirekter Vergleich							Atogepant vs. Fremanezumab	
							LSMD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
							-2,52 [-6,86; 1,81]; 0,2544	-0,10 [-0,26; 0,07]
<p>a): Änderung Studienende (SD), laut IQWiG Addendum (Hersteller hat kein KI angegeben) [45].</p> <p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-69 zu finden. Die Ergebnisse zur LSMD sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7].</p> <p>ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Meta-Analyse: Die LSMD wurde in einem Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode bestimmt, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet</p>								

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

Studie	Intervention			Placebo			Intervention vs. Placebo
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]; p-Wert
<p>FOCUS: Die Auswertung erfolgte mittels ANCOVA und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Questionnaire Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung</p>							

Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Endpunkt EQ-5D VAS

Die Analyse zur Veränderung des EQ-5D VAS gegenüber dem Baselinewert zeigte im indirekten Vergleich von Atogepant zu Fremanezumab bzgl. der LSMD keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4-73).

Zusammenfassend zeigt Atogepant im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab, dessen Vorteil für den Endpunkt EQ-5D VAS im Nutzenbewertungsverfahren als statistisch signifikanter Vorteil bewertet wurden, eine vergleichbar gute Wirksamkeit.

Homogenität der Ergebnisse

Der Heterogenitätstest der Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert“ zeigt eine homogene Datenlage (p-Wert = 0,8780, siehe Abbildung 4-20).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt. Auf Endpunktebene ergeben sich keine weiteren Aspekte, welche die Übertragbarkeit einschränken könnten, sodass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

4.3.2.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, HIT-6) – indirekter Vergleich aus RCT

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

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

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt HIT-6 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Anzahl Studien	Studie	Atogepant	Erenumab	Placebo
1	ELEVATE	•		•
1	LIBERTY		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

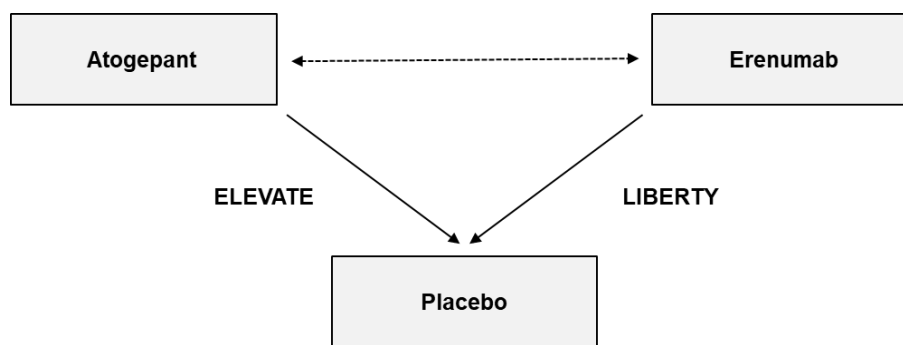


Abbildung 4-21: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt HIT-6 – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (mittels HIT-6) – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Studie	Operationalisierung
ELEVATE	<p>Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (mittels HIT-6)</p> <p>Der HIT ist ein 6-Fragen-Test, der die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf die Fähigkeit der Patienten misst, bei der Arbeit, in der Schule, zu Hause und in sozialen Situationen zu funktionieren (zur Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3). Die Antworten basieren auf der Häufigkeit auf einer 5-Punkte-Skala von nie bis immer. Der HIT-6-Gesamtwert, der zwischen 36 und 78 liegt, ergibt sich aus der Summe der Antworten, denen jeweils eine Punktzahl zwischen 6 (nie) und 13 (immer) zugeordnet wurde. Ein hoher HIT-6-Total-Score entspricht demnach einer hohen allgemeinen Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz. Bei einem niedrigen HIT-6-Total-Score ist die Lebensqualität durch die Migräne nicht nennenswert eingeschränkt.</p> <p>Der Fragebogen wird bei der Visite 2, 4, 6, 7 (frühzeitiger Abbruch) und 8 durch den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Folgende Variablen wurden ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert • HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert <p>Statistische Analyse</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf der mITT-Population der jeweiligen Studie.</p> <p><u>Kontinuierliche Auswertung</u></p> <p><i>HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert</i></p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels einem Mixed effect Model für wiederholte Messungen (MMRM). Dabei wurde der Baselinewert des HIT-6 als Kovariate, die Behandlungsgruppe, die Visite (Monat), die Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2) und die Anzahl an Migränetagen zur Screening/Baseline-Periode (4 bis < 8 und ≥ 8) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert des HIT-6 und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix und die Kenward-Roger Approximation zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.</p> <p>Zur Bestimmung des Effekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert berechnet.</p> <p>Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.</p> <p><u>Binäre Auswertung</u></p> <p><i>HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert</i></p> <p>Das Odds Ratio inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert wurde mittels eines generalisierten linearen Modells für wiederholte Messungen bestimmt. Dabei wurde der Baselinewert des HIT-6 als Kovariate, die Behandlungsgruppe, die Visite (Monat), die Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2) und die Anzahl an Migränetagen zur Screening/Baseline-Periode (4 bis < 8 und ≥ 8) als feste</p>

	<p>Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert des HIT-6 und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>Das Relative Risiko und die Risikodifferenz wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>Für die Berechnung des OR werden fehlende Werte über das GLMM adressiert, bei der Berechnung der RR und RD wird eine NRI durchgeführt.</p>
LIBERTY	<p>Die Angaben wurden gekürzt dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [44]:</p> <p>Der Fragebogen wird während der entsprechenden Studienvisiten mit Hilfe eines elektronischen Migränetagebuchs ausgefüllt.</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des HIT-6 Scores zu Monat 3: Differenz der mittleren Veränderung des HIT-6 Scores von Baseline zu Monat 3. • Anzahl HIT-6 Responder: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung im HIT-6 Score um mindestens fünf Punkte <p>Statistische Analyse</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf dem FAS.</p> <p>Kontinuierliche Auswertung</p> <p>Für kontinuierliche Endpunkte werden der Wert des betrachteten Endpunkts zu Baseline inkl. Standardabweichung und die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber Baseline inkl. Standardfehler für jeden Behandlungsarm angegeben. Zur Prüfung möglicher Unterschiede zwischen Erenumab und Placebo wurden die adjustierte Mittelwertdifferenz, das dazugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert berechnet. Zur Berechnung wurde ein lineares gemischtes Modell mit wiederholten Messungen verwendet unter Berücksichtigung des Wertes der betrachteten Variable zu Baseline als Kovariate, der Behandlung, der Visite und der Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat) als feste Effekte und der Interaktion von Behandlung und Visite. Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.</p> <p>Binäre Auswertungen</p> <p>Für den Vergleich der Studienarme bei binären Endpunkten werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz mit jeweils zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Für die Bestimmung des OR wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat) verwendet. Die RD wurde, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle wurden mittels Normalapproximation bestimmt und der zugehörige p-Wert durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet.</p> <p>Das RR wurde ebenfalls nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Das IQWiG bestimmte den p-Wert assoziiert mit dem RR nachträglich mit dem unbedingten exakten Test nach der CSZ-Methode (nach Martin Andrés et al, 1994).</p>
	<p>CSZ: Criterion Z for the Chi-squared Test; FAS: Full Analysis Set; HIT-6: Headache Impact Test; LSMD: Least Squares Minimum Distance; mITT: Modified Intent-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan</p>

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HIT-6 in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Atogepant						
ELEVATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Erenumab						
LIBERTY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei ELEVATE und LIBERTY handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in beiden Studien als niedrig eingeschätzt wird. Die Rücklaufquote des HIT-6 betrug in der ELEVATE-Studie über den Zeitraum von 12 Wochen mindestens 95 % (Tabelle 4-77). In der LIBERTY-Studie betrug diese mindestens 98 % [44].

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten HIT-6-Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Erenumab

Zeitpunkt	ELEVATE		LIBERTY	
	Placebo (N = 127)	Atogepant (N = 123)	Placebo (N = 105)	Erenumab (N = 88)
HIT-6				
Baseline				
n (%)	126 (99,2)	122 (99,2)	105 (100,0)	88 (100,0)
Woche 4				
n (%)	123 (96,9)	123 (100,0)	–	–
Woche 8				
n (%)	125 (98,4)	120 (97,6)	–	–
Woche 12				
n (%)	124 (97,6)	117 (95,1)	104 (99,0)	86 (97,7)
Die Angaben zu LIBERTY wurden aus Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [44]. mITT: Modified Intent-to-Treat; n: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Werten zu einem bestimmten Zeitpunkt ; N: Anzahl der Patienten in der mITT-Population				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Einzelergebnisse der Studien ELEVATE und LIBERTY, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, sowie die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)“ in Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79 dargestellt.

Indirekter Vergleich – Atogepant vs. Erenumab: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (mittels HIT-6)

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

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

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

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B

Studie	Intervention			Placebo			Intervention vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]; p-Wert	
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert								
Atogepant-Studie								
ELEVATE	123	64,61 (4,27)	-10,77 [-12,27; -9,27]	127	64,80 (4,13)	-4,78 [-6,29; -3,27]	-5,99 [-8,02; -3,96]; < 0,0001	
Erenumab-Studie								
LIBERTY	86	62,52 (3,88)	-6,14 (0,71) ^{a)}	104	62,22 (5,22)	-2,54 (0,54) ^{a)}	-3,60 [-5,30; -1,90]; <0,001	
Indirekter Vergleich: ELEVATE vs. LIBERTY								
Indirekter Vergleich							Atogepant vs. Erenumab	
							LSMD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
							-2,39 [-5,04; 0,26]; 0,0769	-0,25 [-0,52; 0,03]
<p>a): Adjustierte mittlere Veränderung (SE), laut Modul 4 des Herstellerdossiers (Hersteller hat kein KI angegeben) [44].</p> <p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-52 zu finden. Die Angaben zu LIBERTY sind aus Modul 4 des Herstellerdossiers entnommen [44].</p> <p>ELEVATE: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>LIBERTY Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.</p> <p>HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>								

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte in Woche 12 aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B

Studie	Atogepant		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	N	Patienten mit Ansprechen, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte							
Atogepant-Studie							
ELEVATE	123	84 (68,3 %)	127	48 (37,8 %)	0,33 [0,22; 0,45]; <0,0001	4,04 [2,31; 7,09]; <0,0001	1,86 [1,45; 2,38]; <0,0001
Erenumab-Studie							
LIBERTY	86	44 (51,2 %)	104	28 (26,9 %)	0,24 [0,11; 0,38]; <0,001	2,92 [1,59; 5,38]; 0,001	1,90 [1,30; 2,77]; <0,001
Indirekter Vergleich: ELEVATE vs. LIBERTY							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Erenumab		
					0,09 [-0,09; 0,27]; 0,3056	1,38 [0,60; 3,17]; 0,4423	0,98 [0,62; 1,54]; 0,9265
<p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-75 zu finden. Die Angaben sind aus M4 des Herstellerdossiers sowie aus dem Beschluss des G-BA entnommen [8, 44].</p> <p>ELEVATE: OR inkl. 95 %-KI und p-Wert wurde mittels eines GLMM für wiederholte Messungen berechnet. RR und RD wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>LIBERTY: Für die Bestimmung des OR wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Das 95 %-KI wurde mit einer Normalverteilungsapproximation und der p-Wert durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet. RD wurde, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel, das 95 %-KI wurde mit einer Normalverteilungsapproximation und der p-Wert durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet. RR wurden, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel, das 95 %-KI wurde mit einer Normalverteilungsapproximation und der p-Wert durch CSZ-Methodik berechnet.</p> <p>Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.</p> <p>CSZ: Criterion Z for the Chi-squared Test; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>							

Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Endpunkt HIT-6

Die Analysen zur Veränderung des HIT-6 gegenüber dem Baselinewert und der Verbesserung des HIT-6 um ≥ 5 Punkte zeigten jeweils einen signifikanten Vorteil für Atogepant im Vergleich zu Placebo bezogen auf das relative Risiko (1,86 [1,45; 2,38]; p-Wert $< 0,0001$) und die LSMD (-5,99 [8,02; 3,96]; p-Wert $< 0,0001$) (Tabelle 4-78, Tabelle 4-79).

Die Analyse zur Veränderung des HIT-6 gegenüber dem Baselinewert zeigte im indirekten Vergleich von Atogepant zu Erenumab bzgl. der LSMD keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4-78). Auch die Verbesserung des HIT-6 um ≥ 5 Punkte zeigte im indirekten Vergleich von Atogepant zu Erenumab bzgl. des RR keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4-79).

Zusammenfassend zeigte Atogepant im indirekten Vergleich gegenüber Erenumab, dessen Vorteil für den Endpunkt Verbesserung um ≥ 5 Punkte im HIT-6 im Nutzenbewertungsverfahren als beträchtlich eingeschätzt wurde, über alle untersuchten Auswertungen des Endpunkts hinweg eine vergleichbar gute Wirksamkeit.

Homogenität der Ergebnisse

Der im vorliegenden Dossier berechnete adjustierte indirekte Vergleich beruht auf dem Vergleich von relativen Effektmaßen innerhalb der Einzelstudien ELEVATE und LIBERTY. Eine Prüfung der Homogenität der Ergebnisse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt. Auf Endpunktebene ergeben sich keine weiteren Aspekte, welche die Übertragbarkeit einschränken könnten, sodass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

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

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt HIT-6 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Anzahl Studien	Studie	Atogepant	Fremanezumab	Placebo
3	ELEVATE	•		•
	ADVANCE	•		•
	PROGRESS	•		•
1	FOCUS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

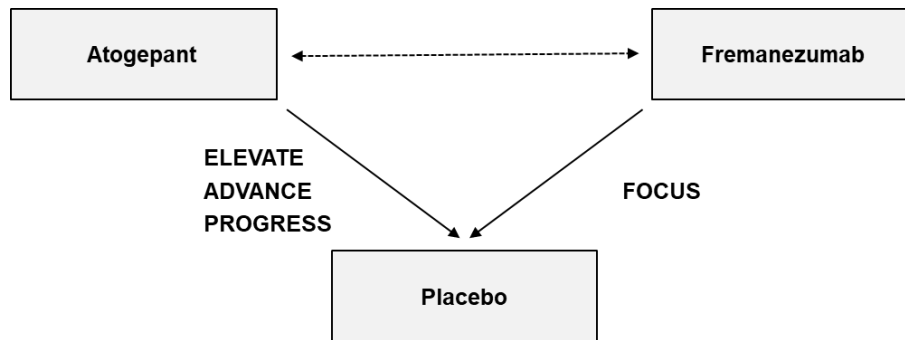


Abbildung 4-22: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt HIT-6 – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (mittels HIT-6) – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Studie	Operationalisierung
ADVANCE PROGRESS ELEVATE	<p>Der Endpunkt wurde in den Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS vergleichbar operationalisiert.</p> <p>Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (mittels HIT-6)</p> <p>Der HIT ist ein 6-Fragen-Test, der die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf die Fähigkeit der Patienten misst, bei der Arbeit, in der Schule, zu Hause und in sozialen Situationen zu funktionieren (zur Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3). Er bewertet die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf das normale Alltagsleben und die Funktionsfähigkeit der Patienten. Die Antworten basieren auf der Häufigkeit auf einer 5-Punkte-Skala von nie bis immer. Der HIT-6-Gesamtwert, der zwischen 36 und 78 liegt, ergibt sich aus der Summe der Antworten, denen jeweils eine Punktzahl zwischen 6 (nie) und 13 (immer) zugeordnet wurde.</p> <p>Der Fragebogen wird bei der Visite 2, 4, 6, 7 (frühzeitiger Abbruch) und 8 durch den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Folgende Variable wurde ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert <p>Statistische Analyse</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf der mITT-Population der jeweiligen Studie.</p> <p>ELEVATE</p> <p><u>Kontinuierliche Auswertung</u></p> <p><i>HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert</i></p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels einem Mixed effect Model für wiederholte Messungen (MMRM). Dabei wurde der Baselinewert des HIT-6 als Kovariate, die Behandlungsgruppe, die Visite (Monat), die Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2) und die Anzahl an Migränetagen zur Screening/Baseline-Periode (4 bis < 8 und ≥ 8) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe</p>

und Visite und Baselinewert des HIT-6 und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix und die Kenward-Roger Approximation zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.

Zur Bestimmung des Effekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert berechnet.

Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.

ADVANCE

Kontinuierliche Auswertung

HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert

Die Auswertung erfolgte mittels einem Mixed effect Model für wiederholte Messungen (MMRM). Dabei wurde der Baselinewert des HIT-6 als Kovariate, die Behandlungsgruppe und die Visite (Monat) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert des HIT-6 und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix und die Kenward-Roger Approximation zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.

Zur Bestimmung des Effekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert berechnet.

Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.

PROGRESS

Kontinuierliche Auswertung

HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert

Die Auswertung erfolgte mittels einem Mixed effect Model für wiederholte Messungen (MMRM). Dabei wurden der Baselinewert des HIT-6 als Kovariate, die Behandlungsgruppe, Stratifizierung nach Region, Stratifizierung nach Medikamentenübergebrauch und die Visite (Monat) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert des HIT-6 und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix und die Kenward-Roger Approximation zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.

Zur Bestimmung des Effekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert berechnet.

Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.

FOCUS

Die Angaben wurden gekürzt dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [92].

Operationalisierung

Erfassung des HIT-6 zu den Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/Woche 4 (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage).

Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet.

Statistische Analyse

Die Auswertung erfolgt auf der ITT-Population.

Kontinuierliche Auswertung

MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient

geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.
HIT-6: Headache Impact Test; ITT: Intention-to-treat; LSMD: Least Squares Minimum Distance; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; SAP: Statistischer Analyseplan

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Atogepant						
ADVANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROGRESS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELEVATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Fremanezumab						
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Atogepant-Studien (ADVANCE, PROGRESS, ELEVATE) und der Fremanezumab-Studie FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt jeweils als niedrig eingeschätzt wird. Die Rücklaufquote des HIT-6 betrug in allen Atogepant-Studien über den Zeitraum von 12 Wochen mindestens 87 %. In der FOCUS-Studie betrug diese mindestens 94 % (Tabelle 4-83).

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten HIT-6-Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Fremanezumab

Zeitpunkt	ELEVATE		ADVANCE		PROGRESS		FOCUS	
	Placebo (N = 127)	Atogepant (N = 123)	Placebo (N = 17)	Atogepant (N = 26)	Placebo (N = 54)	Atogepant (N = 63)	Placebo (N = 195)	Fremanezumab (N = 388)
HIT-6								
Baseline								
n (%)	126 (99,2)	122 (99,2)	17 (100,0)	26 (100,0)	54 (100,0)	63 (100,0)	195 (100,0)	388 (100,0)
Woche 4								
n (%)	123 (96,9)	123 (100,0)	17 (100,0)	24 (92,3)	54 (100,0)	61 (96,8)	–	–
Woche 8								
n (%)	125 (98,4)	120 (97,6)	17 (100,0)	23 (88,5)	50 (92,6)	62 (98,4)	–	–
Woche 12								
n (%)	124 (97,6)	117 (95,1)	16 (94,1)	23 (88,5)	47 (87,0)	60 (95,2)	183 (93,8)	377 (97,2)
Die Angaben zu FOCUS wurden aus der „Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Fremanezumab“ entnommen [75].n: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Werten zu einem bestimmten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patienten								

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Einzelergebnisse der Atogepant-Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, sind für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)“ in Tabelle 4-84 separat dargestellt sowie mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst worden. Die Ergebnisse wurden zudem als Forest-Plot dargestellt (siehe Abbildung 4-23). Die Einzelergebnisse der Studie FOCUS werden im Rahmen des indirekten Vergleichs dargestellt (siehe Tabelle 4-85).

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

Meta-Analyse – Atogepant vs. Fremanezumab: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (mittels HIT-6)

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT – AMNOG-Population B

Studie	Atogepant			Placebo			Atogepant vs. Placebo
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]; p-Wert
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	123	64,61 (4,27)	-10,77 [-12,27; -9,27]	127	64,80 (4,13)	-4,78 [-6,29; -3,27]	-5,99 [-8,02; -3,96]; < 0,0001
ADVANCE	26	63,13 (4,75)	-9,11 [-11,77; -6,45]	17	64,63 (3,93)	-3,28 [-6,49; -0,06]	-5,83 [-10,01; -1,64]; 0,0070
PROGRESS	63	64,45 (4,66)	-7,80 [-9,74; -5,86]	54	66,32 (3,52)	-4,13 [-6,32; -1,95]	-3,67 [-6,50; -0,83]; 0,0116
Meta-Analyse							-5,29 [-6,82; -3,75]; < 0,0001
<p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-81 zu finden.</p> <p>ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Meta-Analyse: Die LSMD wurde in einem Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode bestimmt, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet</p> <p>HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung</p>							

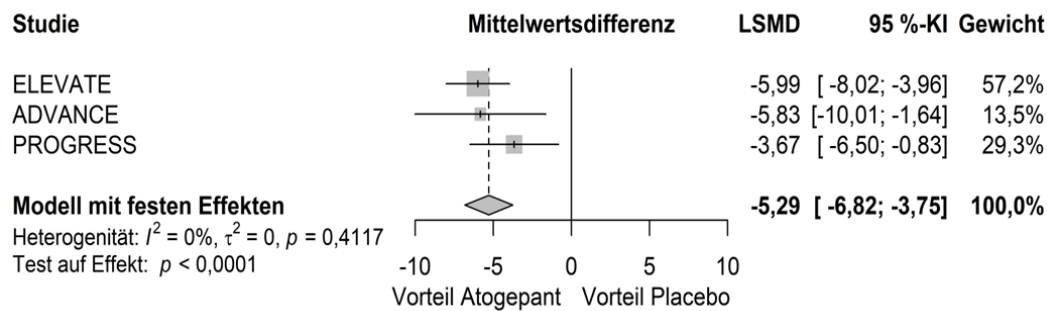


Abbildung 4-23: Forest-Plot der Meta-Analyse zum HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse des Endpunkts HIT-6

Die Analyse zur Veränderung des HIT-6 gegenüber dem Baselinewert zeigte bei homogener Datenlage in der Meta-Analyse in der LSMD einen signifikanten Vorteil für Atogepant im Vergleich zu Placebo (-5,29 [-6,82; -3,75], p-Wert < 0,0001). Auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse kann der dargestellte Endpunkt für die Durchführung eines indirekten Vergleichs verwendet werden (Tabelle 4-84).

Indirekter Vergleich – Atogepant vs. Fremanezumab: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (mittels HIT-6)

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

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

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

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

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den HIT-6, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B

Studie	Intervention			Placebo			Intervention vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]; p-Wert	
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert								
Atogepant-Studien								
ELEVATE	123	64,61 (4,27)	-10,77 [-12,27; -9,27]	127	64,80 (4,13)	-4,78 [-6,29; -3,27]	-5,99 [-8,02; -3,96]; < 0,0001	
ADVANCE	26	63,13 (4,75)	-9,11 [-11,77; -6,45]	17	64,63 (3,93)	-3,28 [-6,49; -0,06]	-5,83 [-10,01; -1,64]; 0,0070	
PROGRESS	63	64,45 (4,66)	-7,80 [-9,74; -5,86]	54	66,32 (3,52)	-4,13 [-6,32; -1,95]	-3,67 [-6,50; -0,83]; 0,0116	
Meta-Analyse							-5,29 [-6,82; -3,75]; < 0,0001	
Fremanezumab-Studie								
FOCUS	388	64,2 (4,4)	-6,43 (7,16) ^{a)}	195	64,0 (5,2)	-2,96 (6,18) ^{a)}	-3,37 [-4,45; -2,30]; < 0,001	
Indirekter Vergleich: Meta-Analyse vs. FOCUS								
Indirekter Vergleich							Atogepant vs. Fremanezumab	
							LSMD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
							-1,92 [-3,79; -0,04]; 0,0449	-0,17 [-0,34; 0,00]
<p>a): Änderung Studienende (SD), laut IQWiG Addendum (Hersteller hat kein KI angegeben) [45].</p> <p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-81 zu finden. Die Ergebnisse zur LSMD sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7].</p> <p>ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Meta-Analyse: Die LSMD wurde in einem Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode bestimmt, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet</p>								

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

Studie	Intervention			Placebo			Intervention vs. Placebo LSMD [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	
<p>FOCUS: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.</p> <p>HIT-6: Headache Impact Test; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung</p>							

Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Endpunkt HIT-6

Die Analyse zur Veränderung des HIT-6 gegenüber dem Baselinewert zeigte im indirekten Vergleich von Atogepant zu Fremanezumab einen signifikanten Vorteil für Atogepant bezogen auf die LSMD (-1,92 [-3,79; -0,04], p-Wert = 0,0449) (Tabelle 4-85).

Zusammenfassend zeigte Atogepant im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab, dessen Vorteil für den Endpunkt HIT-6 im Nutzenbewertungsverfahren als klinisch relevant bewertet wurde, eine bessere Wirksamkeit.

Homogenität der Ergebnisse

Der Heterogenitätstest der Meta-Analyse für den Endpunkt „HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert“ zeigt eine homogene Datenlage (p-Wert = 0,4117 siehe Abbildung 4-23).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt. Auf Endpunktebene ergeben sich keine weiteren Aspekte, welche die Übertragbarkeit einschränken könnten, sodass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

4.3.2.1.3.1.5 Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL v2.1) – indirekter Vergleich aus RCT

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

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

In der Studie LIBERTY stehen keine Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL v2.1)“ zur Verfügung. Aus diesem Grund ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

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

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt MSQoL v2.1 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Anzahl Studien	Studie	Atogepant	Fremanezumab	Placebo
3	ELEVATE	•		•
	ADVANCE	•		•
	PROGRESS	•		•
1	FOCUS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

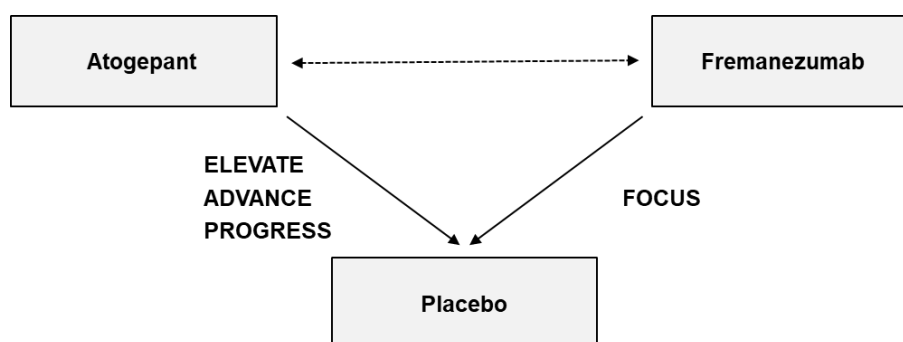


Abbildung 4-24: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt MSQoL v2.1 – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (MSQoL v2.1) – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Studie	Operationalisierung
ADVANCE PROGRESS ELEVATE	<p>Der Endpunkt wurde in den Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS vergleichbar operationalisiert.</p> <p>MSQoL v2.1</p> <p>Der MSQoL v2.1 ist ein 14-teiliger Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Beeinträchtigungen der Lebensqualität, die auf die Migräne in den letzten vier Wochen zurückzuführen sind (zur Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3). Er ist in drei Bereiche unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschränkung der Rollenfunktion - restriktiv bewertet, wie Migräne die täglichen sozialen und beruflichen Aktivitäten einschränkt • Verhinderung Rollenfunktion - präventiv bewertet, wie Migräne diese Aktivitäten verhindert • Emotionale Funktion bewertet die mit Migräne verbundenen Gefühle. <p>Die Patienten beantworten die Items auf einer 6-stufigen Skala, die von "nie" bis "immer" reicht. Die Rohdaten der Dimensionen werden als Summe der Antworten auf die Items berechnet und auf eine Skala von 0 bis 100 umskaliert, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Folgende Variablen wurden ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert • MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert • MSQoL – Emotionale Verfassung, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Der Fragebogen wird bei der Visite 2, 4, 6, 7 (frühzeitiger Abbruch) und 8 durch den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Wenn ein Befragter mindestens die Hälfte der Items in einem Bereich beantwortet hat (oder Hälfte plus eins bei Skalen mit einer ungeraden Anzahl von Items), kann der Wert eines fehlenden Items anhand des Durchschnitts der anderen ausgefüllten Items innerhalb derselben Dimension geschätzt werden.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf der mITT-Population der jeweiligen Studie.</p> <p>ELEVATE</p> <p><u>Kontinuierliche Auswertung</u></p> <p><i>MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion/Einschränkung der Rollenfunktion/Emotionale Verfassung, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert</i></p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels einem Mixed effect Model für wiederholte Messungen (MMRM). Dabei wurde der Baselinewert der jeweiligen MSQoL-Domäne als Kovariate, die Behandlungsgruppe, die Visite (Monat), die Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2) und die Anzahl an Migränetagen zur Screening/Baseline-Periode (4 bis < 8 und ≥ 8) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert der jeweiligen MSQoL-Domäne und Visite</p>

verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix und die Kenward-Roger Approximation zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.

Zur Bestimmung des Effekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert berechnet.

Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.

ADVANCE

Kontinuierliche Auswertung

MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion/Einschränkung der Rollenfunktion/Emotionale Verfassung, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert

Die Auswertung erfolgte mittels einem Mixed effect Model für wiederholte Messungen (MMRM). Dabei wurde der Baselinewert der jeweiligen MSQoL-Domäne als Kovariate, die Behandlungsgruppe und die Visite (Monat) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert der jeweiligen MSQoL-Domäne und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix und die Kenward-Roger Approximation zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.

Zur Bestimmung des Effekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert berechnet.

Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.

PROGRESS

Kontinuierliche Auswertung

MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion/Einschränkung der Rollenfunktion/Emotionale Verfassung, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert

Die Auswertung erfolgte mittels einem Mixed effect Model für wiederholte Messungen (MMRM). Dabei wurden der Baselinewert der jeweiligen MSQoL-Domäne als Kovariate, die Behandlungsgruppe, Stratifizierung nach Region, Stratifizierung nach Medikamentenübergebrauch und die Visite (Monat) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert der jeweiligen MSQoL-Domäne und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix und die Kenward-Roger Approximation zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners verwendet.

Zur Bestimmung des Effekts zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Least Squares Mean Difference (LSMD) inklusive 95 %-Konfidenzintervall und korrespondierenden p-Wert berechnet.

Fehlende Werte werden über das MMRM adressiert.

FOCUS

Die Angaben wurden gekürzt dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [92].

Operationalisierung

Die Patienten füllen den MSQoL zu den 4 Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/Woche 4 (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage) aus.

Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet.

Statistische Analyse

Die Auswertung erfolgt auf der ITT-Population.

Kontinuierliche Auswertung

MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu

Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.
ITT: Intention-to-Treat; LSMD: Least Squares Minimum Distance; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; MSQoL v2.1: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1; SAP: Statistischer Analyseplan

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

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL)“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Atogepant						
ADVANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROGRESS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELEVATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Fremanezumab						
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Atogepant-Studien (ADVANCE, PROGRESS, ELEVATE) und der Fremanezumab-Studie FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird. Die Rücklaufquote des MSQoL v2.1 betrug in allen Atogepant-Studien über den Zeitraum von 12 Wochen mindestens 87 %. In der FOCUS-Studie betrug diese mindestens 94 % (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-89: Rücklaufquoten MSQoL v2.1 Analyseset: AMNOG-Population B – Atogepant vs. Fremanezumab

Zeitpunkt	ELEVATE		ADVANCE		PROGRESS		FOCUS	
	Placebo (N = 127)	Atogepant (N = 123)	Placebo (N = 17)	Atogepant (N = 26)	Placebo (N = 54)	Atogepant (N = 63)	Placebo (N = 195)	Fremanezumab (N = 388)
MSQoL v2.1								
Baseline								
n (%)	126 (99,2)	122 (99,2)	17 (100,0)	26 (100,0)	54 (100,0)	63 (100,0)	195 (100,0)	388 (100,0)
Woche 4								
n (%)	123 (96,9)	123 (100,0)	17 (100,0)	24 (92,3)	54 (100,0)	61 (96,8)	–	–
Woche 8								
n (%)	125 (98,4)	120 (97,6)	17 (100,0)	23 (88,5)	50 (92,6)	62 (98,4)	–	–
Woche 12								
n (%)	124 (97,6)	117 (95,1)	16 (94,1)	23 (88,5)	47 (87,0)	60 (95,2)	183 (93,8)	377 (97,2)
Die Angaben zu FOCUS wurden aus der „Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Fremanezumab“ entnommen [75]. n: Anzahl der Patienten mit auswertbaren Werten zu einem bestimmten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patienten								

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Einzelergebnisse der Atogepant-Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, sind für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL)“ in Tabelle 4-90 separat dargestellt sowie mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst worden. Die Ergebnisse wurden zudem als Forest-Plot dargestellt (siehe Abbildung 4-25, Abbildung 4-26, Abbildung 4-27). Die Einzelergebnisse der Studie FOCUS werden im Rahmen des indirekten Vergleichs dargestellt (siehe Tabelle 4-91).

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

Meta-Analyse – Atogepant vs. Fremanezumab: MSQoL v2.1

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den MSQoL v2.1, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT – AMNOG-Population B

Studie	Atogepant			Placebo			Atogepant vs. Placebo
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]; p-Wert
MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	123	53,58 (21,92)	28,29 [24,66; 31,91]	127	55,98 (21,14)	14,56 [10,89; 18,23]	13,72 [8,83; 18,62]; < 0,0001
ADVANCE	26	67,61 (17,38)	22,95 [15,97; 29,92]	17	60,31 (23,91)	15,51 [7,06; 23,95]	7,44 [-3,55; 18,43]; 0,1817
PROGRESS	63	56,00 (22,92)	21,89 [16,48; 27,29]	54	53,62 (24,38)	12,10 [6,03; 18,17]	9,79 [1,94; 17,64]; 0,0149
Meta-Analyse							11,97 [8,09; 15,86]; < 0,0001
MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	123	41,53 (16,48)	32,28 [28,44; 36,12]	127	42,79 (15,73)	15,01 [11,11; 18,90]	17,27 [12,09; 22,45]; < 0,0001
ADVANCE	26	50,43 (16,40)	31,11 [23,00; 39,23]	17	43,21 (16,59)	15,23 [5,33; 25,12]	15,89 [3,04; 28,74]; 0,0161
PROGRESS	63	42,24 (18,47)	22,92 [17,28; 28,55]	54	35,62 (18,50)	14,33 [8,01; 20,65]	8,59 [0,37; 16,81]; 0,0408
Meta-Analyse							14,92 [10,77; 19,06]; < 0,0001
MSQoL – Emotionale Verfassung, Veränderung gegenüber dem Baselinewert							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	123	57,07 (26,54)	25,42 [21,48; 29,36]	127	58,10 (24,67)	13,07 [9,08; 17,06]	12,35 [7,04; 17,66]; < 0,0001
ADVANCE	26	54,78 (26,97)	29,65 [20,40; 38,90]	17	57,08 (20,79)	15,78 [4,62; 26,93]	13,88 [-0,59; 28,35]; 0,0599
PROGRESS	63	50,33 (27,29)	22,92 [17,18; 28,66]	54	48,23 (27,88)	13,64 [7,17; 20,11]	9,28 [0,92; 17,65]; 0,0299
Meta-Analyse							11,68 [7,40; 15,96]; < 0,0001
Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-87 zu finden. ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.							

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

	Atogepant			Placebo			Atogepant vs. Placebo
Studie	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]; p-Wert
<p>Meta-Analyse: Die LSMD wurde in einem Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode bestimmt, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Difference;; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement ; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung</p>							

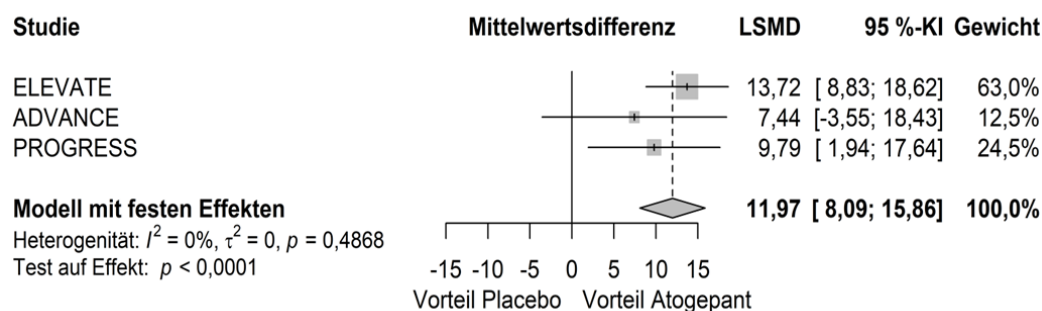


Abbildung 4-25: Forest-Plot der Meta-Analyse zum MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B

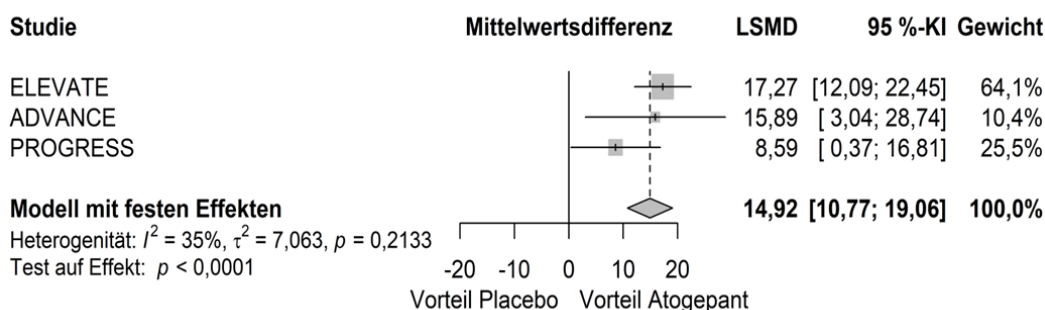


Abbildung 4-26: Forest-Plot der Meta-Analyse zum MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B

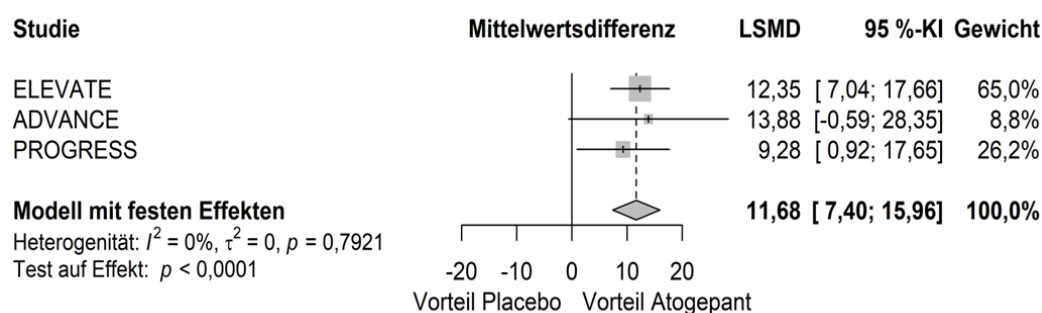


Abbildung 4-27: Forest-Plot der Meta-Analyse zum MSQoL – Emotionale Verfassung, Veränderung gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse des Endpunkts MSQoL v2.1

Die Analyse zur Veränderung des „MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion“, „MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion“ und „MSQoL – Emotionale Verfassung“ zeigte bei einer homogenen Datenlage in der Meta-Analyse einen signifikanten Vorteil für Atogepant im Vergleich zu Placebo bezogen auf die LSMD (Verhinderung der Rollenfunktion: 11,97 [8,09; 15,86], p-Wert $< 0,0001$, siehe Tabelle 4-90 und Abbildung 4-25; Einschränkung der Rollenfunktion: 14,92 [10,77; 19,06], p-Wert $< 0,0001$ siehe Tabelle 4-90 und Abbildung 4-26;

Emotionale Verfassung: 11,68 [7,40; 15,96], p-Wert < 0,0001 siehe Tabelle 4-90 und Abbildung 4-27). Auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse können die dargestellten Endpunkte für die Durchführung eines indirekten Vergleichs verwendet werden.

Indirekter Vergleich – Atogepant vs. Fremanezumab: MSQoL v2.1

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

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

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

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

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den MSQoL v2.1, Veränderung in Woche 12 gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B

Studie	Intervention			Placebo			Intervention vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]; p-Wert	
MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert								
Atogepant-Studien								
ELEVATE	123	53,58 (21,92)	28,29 [24,66; 31,91]	127	55,98 (21,14)	14,56 [10,89; 18,23]	13,72 [8,83; 18,62]; < 0,0001	
ADVANCE	26	67,61 (17,38)	22,95 [15,97; 29,92]	17	60,31 (23,91)	15,51 [7,06; 23,95]	7,44 [-3,55; 18,43]; 0,1817	
PROGRESS	63	56,00 (22,92)	21,89 [16,48; 27,29]	54	53,62 (24,38)	12,10 [6,03; 18,17]	9,79 [1,94; 17,64]; 0,0149	
Meta-Analyse							11,97 [8,09; 15,86]; < 0,0001	
Fremanezumab-Studie								
FOCUS	388	63,2 (20,4)	14,51 (18,52) ^{a)}	195	64,2 (21,0)	8,56 (17,35) ^{a)}	5,81 [2,82; 8,80]; < 0,001	
Indirekter Vergleich: Meta-Analyse vs. FOCUS								
Indirekter Vergleich							Atogepant vs. Fremanezumab	
							LSMD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
							6,16 [1,26; 11,07]; 0,0138	0,21 [0,04; 0,38]

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

Studie	Intervention			Placebo			Intervention vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]; p-Wert	
MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert								
Atogepant-Studien								
ELEVATE	123	41,53 (16,48)	32,28 [28,44; 36,12]	127	42,79 (15,73)	15,01 [11,11; 18,90]	17,27 [12,09; 22,45]; < 0,0001	
ADVANCE	26	50,43 (16,40)	31,11 [23,00; 39,23]	17	43,21 (16,59)	15,23 [5,33; 25,12]	15,89 [3,04; 28,74]; 0,0161	
PROGRESS	63	42,24 (18,47)	22,92 [17,28; 28,55]	54	35,62 (18,50)	14,33 [8,01; 20,65]	8,59 [0,37; 16,81]; 0,0408	
Meta-Analyse							14,92 [10,77; 19,06]; < 0,0001	
Fremanezumab-Studie								
FOCUS	388	47,6 (17,4)	18,33 (20,44) ^{a)}	195	47,6 (19,0)	9,74 (17,15) ^{a)}	9,06 [5,77; 12,35]; < 0,001	
Indirekter Vergleich: Meta-Analyse vs. FOCUS								
Indirekter Vergleich							Atogepant vs. Fremanezumab	
							LSMD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
							5,86 [0,56; 11,15]; 0,0302	0,18 [0,02; 0,35]

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

Studie	Intervention			Placebo			Intervention vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]; p-Wert	
MSQoL – Emotionale Verfassung, Veränderung gegenüber dem Baselinewert								
Atogepant-Studien								
ELEVATE	123	57,07 (26,54)	25,42 [21,48; 29,36]	127	58,10 (24,67)	13,07 [9,08; 17,06]	12,35 [7,04; 17,66]; < 0,0001	
ADVANCE	26	54,78 (26,97)	29,65 [20,40; 38,90]	17	57,08 (20,79)	15,78 [4,62; 26,93]	13,88 [-0,59; 28,35]; 0,0599	
PROGRESS	63	50,33 (27,29)	22,92 [17,18; 28,66]	54	48,23 (27,88)	13,64 [7,17; 20,11]	9,28 [0,92; 17,65]; 0,0299	
Meta-Analyse							11,68 [7,40; 15,96]; < 0,0001	
Fremanezumab-Studie								
FOCUS	388	60,6 (23,9)	16,55 (22,6) ^{a)}	195	60,6 (25,3)	8,1 (21,88) ^{a)}	9,14 [5,52; 12,77]; < 0,001	
Indirekter Vergleich: Meta-Analyse vs. FOCUS								
Indirekter Vergleich							Atogepant vs. Fremanezumab	
							LSMD [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
							2,54 [-3,07; 8,15]; 0,3750	0,08 [-0,09; 0,24]
<p>a): Änderung zu Studienende (SD), laut IQWiG Addendum (Hersteller hat kein KI angegeben) [45].</p> <p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-87 zu finden. Die Ergebnisse zur LSMD sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7].</p> <p>ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Meta-Analyse: Die LSMD wurde in einem Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode bestimmt, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet</p> <p>FOCUS: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.</p>								

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

Studie	Intervention			Placebo			Intervention vs. Placebo LSMD [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	N	MW (SD) zu Baseline	Änderung gegenüber Baseline MW (LSM) [95 %-KI]	
KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung							

Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Endpunkt MSQoL v2.1

Die Analysen zur Veränderung des MSQoL zeigten im indirekten Vergleich von Atogepant zu Fremanezumab für die Subskalen Verhinderung der Rollenfunktion (LSMD [95 %-KI] = 6,16 [1,26; 11,07], $p = 0,0138$) und Einschränkung der Rollenfunktion (LSMD [95 %-KI] = 5,86 [0,56; 11,15], $p = 0,0302$) bzgl. der LSMD einen signifikanten Vorteil für Atogepant. Für die Subskala „MSQoL – Emotionale Verfassung“ zeigte sich im indirekten Vergleich von Atogepant zu Fremanezumab bzgl. der LSMD kein signifikanter Unterschied zwischen den Wirkstoffen (Tabelle 4-91).

Zusammenfassend zeigte Atogepant im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab, dessen Vorteil für die für die Subskalen „Verhinderung der Rollenfunktion“ und „Einschränkung der Rollenfunktion“ im Nutzenbewertungsverfahren als signifikant bewertet wurden, einen signifikanten Vorteil und bzgl. des „MSQoL – Emotionale Verfassung“ eine vergleichbar gute Wirksamkeit.

Homogenität der Ergebnisse

Bei der Betrachtung der Meta-Analysen für die Endpunkte „MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion“ (p -Wert = 0,4868, siehe Abbildung 4-25), „MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion“ (p -Wert = 0,2133, siehe Abbildung 4-26) und „MSQoL – Emotionale Verfassung“ (p -Wert = 0,7921, siehe Abbildung 4-27) ergibt sich eine homogene Datenlage.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt. Auf Endpunktebene ergeben sich keine weiteren Aspekte, welche die Übertragbarkeit einschränken könnten, sodass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

4.3.2.1.3.1.6 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – indirekter Vergleich aus RCT

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

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

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Anzahl Studien	Studie	Atogepant	Erenumab	Placebo
1	ELEVATE	•		•
1	LIBERTY		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

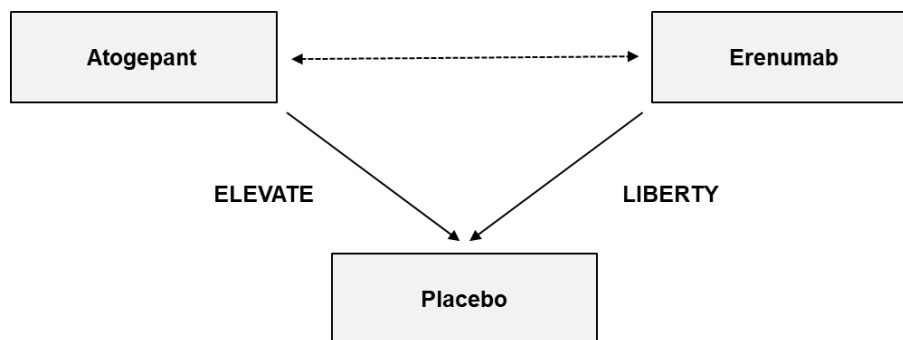


Abbildung 4-28: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von „Unerwünschten Ereignissen“ – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Studie	Operationalisierung
ELEVATE	<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Als unerwünschtes Ereignis sind alle ungünstigen Ereignisse klassifiziert, die während der Studie nach der ersten Dosis der Studienintervention bei Patienten auftreten (zur Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4). Es wird nicht automatisch ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen. UEs wurden mithilfe von MedDRA kodiert.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p>SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führen, • lebensbedrohlich sind (das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können), • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen. • zu bleibenden oder bedeutsamen Behinderungen oder Invalidität führt, • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen • ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. <p>Operationalisierung</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse wurden auf Basis der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle Teilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle UE und SUE wurden von Beginn der ersten Studienmedikation bis zum Studienende (nach der 4-wöchigen Follow-Up-Phase) erhoben.</p> <p>Folgende Variablen wurden ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ≥ 1 UE über den gesamten Studienverlauf • Patienten mit ≥ 1 SUE über den gesamten Studienverlauf • Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte über den gesamten Studienverlauf <p>Statistische Analyse</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf der SAF-Population.</p> <p><u>Binäre Auswertungen</u></p> <p><i>Patienten mit ≥ 1 UE über den gesamten Studienverlauf</i></p> <p><i>Patienten mit ≥ 1 SUE über den gesamten Studienverlauf</i></p> <p><i>Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte über den gesamten Studienverlauf</i></p> <p>Die Patienten werden in jeder Kategorie nur einmal gezählt.</p> <p>Das Odds Ratio, das relative Risiko und die Risikodifferenz wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Im Falle von Nullzellen wurde für die Berechnung</p>

	des RR und des OR, eine Nullzellenkorrektur angewandt, indem der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloh�ufigkeit der entsprechenden 2x2-Tabelle hinzugefügt wurde.
LIBERTY	<p>Die Angaben wurden gekürzt dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [44]:</p> <p>Unerwünschte Ereignisse:</p> <p>Die Untersuchungen zur Sicherheit beinhalteten die Erfassung aller unerwünschten Ereignisse (UE). Das Auftreten von UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden mit MedDRA kodiert.</p> <p>SUE:</p> <p>Die Untersuchungen zur Sicherheit beinhalteten die Erfassung aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von SUE wurde bei jeder Visite mittels nichtdirektiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten SUE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. SUE wurden mit MedDRA kodiert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten:</p> <p>Die Untersuchungen zur Sicherheit beinhalteten die Erfassung aller unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Das Auftreten von UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden mit MedDRA kodiert.</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Die UE wurden zu Monat 3 analysiert und berichtet.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>UE/SUE/UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden auf Basis der SAF-Population analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen.</p> <p><i>UE</i></p> <p>Das RR, das OR und die RD wurden, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle wurden mittels Normalapproximation bestimmt und der zugehörige p-Wert durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet.</p> <p><i>SUE</i></p> <p>Das RR wurde, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle wurden mittels Normalapproximation bestimmt und der p-Wert durch CSZ-Methodik berechnet.</p> <p>Die RD und das OR wurden, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle und der zugehörige p-Wert wurden mittels Normalapproximation bestimmt.</p> <p><i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i></p> <p>Das RR wurde, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle wurden mittels Normalapproximation bestimmt und der p-Wert durch CSZ-Methodik berechnet.</p> <p>Die RD wurde, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle und der zugehörige p-Wert wurden mittels Normalapproximation bestimmt.</p> <p>Das OR wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p>
	CSZ: Criterion Z for the Chi-squared Test; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen;

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAF: Safety Analysis Set/Sicherheitspopulation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtrate – Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Erenumab (AMNOG-Population B)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Atogepant						
ELEVATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Erenumab						
LIBERTY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei ELEVATE und LIBERTY handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für die UE-Endpunkte jeweils als niedrig eingeschätzt wird.

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

Die Einzelergebnisse der Studien ELEVATE und LIBERTY, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, sind für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in Tabelle 4-95 dargestellt.

Indirekter Vergleich – Atogepant vs. Erenumab: UE-Gesamtraten

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

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

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

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse über den gesamten Studienverlauf aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG Population B

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
UE							
Atogepant-Studie							
ELEVATE	125	68 (54,4 %)	128	70 (54,7 %)	-0,00 [-0,13; 0,12]; 0,9634	0,99 [0,60; 1,62]; 0,9634	0,99 [0,79; 1,25]; 1,000
Erenumab-Studie							
LIBERTY	86	52 (60,5 %)	104	61 (58,7 %)	0,02 [-0,12; 0,16]; 0,800	1,08 [0,60; 1,93]; 0,800	1,03 [0,81; 1,30]; 0,800
Indirekter Vergleich: ELEVATE vs. LIBERTY							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Erenumab		
					-0,02 [-0,21; 0,16]; 0,8097	0,92 [0,43; 1,97]; 0,8207	0,96 [0,69; 1,34]; 0,8138
SUE							
Atogepant-Studie							
ELEVATE	125	4 (3,2 %)	128	0 (0,0 %)	0,03 [0,00; 0,06]; 0,0421	9,52 [0,51; 178,66]; 0,1320	9,21 [0,50; 169,38]; 0,1349
Erenumab-Studie							
LIBERTY	86	2 (2,3 %)	104	1 (1,0 %)	0,01 [-0,02; 0,05]; 0,470	2,45 [0,22; 27,52]; 0,453	2,42 [0,22; 26,22]; 0,592
Indirekter Vergleich: ELEVATE vs. LIBERTY							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Erenumab		
					0,02 [-0,02; 0,07]; 0,3554	3,89 [0,09; 173,41]; 0,4838	3,81 [0,09; 164,68]; 0,4867

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

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Therapieabbruch aufgrund von UE							
Atogepant-Studie							
ELEVATE	125	2 (1,6 %)	128	1 (0,8 %)	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5488	2,07 [0,18; 23,07]; 0,5559 ^{a)}	2,05 [0,19; 22,30]; 0,6191
Erenumab-Studie							
LIBERTY	86	0 (0,0 %)	104	2 (1,9 %)	-0,02 [-0,05; 0,01]; 0,153	0,24 [0,01; 5,00]; 0,355 ^{a)}	0,24 [0,01; 4,96]; 0,228
Indirekter Vergleich: ELEVATE vs. LIBERTY							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Erenumab		
					0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1694	8,71 [0,18; 429,22]; 0,2763	8,54 [0,17; 427,31]; 0,2826
<p>a: OR, inkl. 95 %-KI und p-Wert durch AbbVie nachberechnet.</p> <p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-93 zu finden. Die Angaben sind aus Modul 4 des Herstellerdossiers und der IQWiG-Nutzenbewertung entnommen [43, 44].</p> <p>ELEVATE: Die Patienten werden in jeder Kategorie nur einmal gezählt. RD, OR und RR wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>LIBERTY: <i>UE</i> RD, OR und RR wurden, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle wurden mittels Normalapproximation bestimmt und der zugehörige p-Wert durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet.</p> <p><i>SUE</i> RR wurde, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle wurden mittels Normalapproximation bestimmt und der p-Wert durch CSZ-Methodik berechnet. RD und OR wurden, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle und der zugehörige p-Wert wurden mittels Normalapproximation bestimmt.</p> <p><i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i> RR wurde, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle wurden mittels Normalapproximation bestimmt und der p-Wert durch CSZ-Methodik berechnet. RD wurde, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle und der zugehörige p-Wert wurden mittels Normalapproximation bestimmt.</p>							

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

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
<p>OR wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.</p> <p>CSZ: Criterion Z for the Chi-squared Test; KI: Konfidenzintervall; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Die Analyse zum Auftreten von UEs, SUEs und Therapieabbruch aufgrund von UE zeigten keinen signifikanten Vor- oder Nachteil für Atogepant im Vergleich zu Placebo bezogen auf das relative Risiko (Tabelle 4-95).

Die Analyse zum Auftreten von UEs, SUEs und Therapieabbruch aufgrund von UE zeigten im indirekten Vergleich von Atogepant zu Erenumab keinen signifikanten Unterschied bzgl. des relativen Risiko (Tabelle 4-95).

Zusammenfassend zeigt Atogepant im indirekten Vergleich gegenüber Erenumab, welches im Nutzenbewertungsverfahren keinen statistisch signifikanten Vor- oder Nachteil zeigte, in den untersuchten Auswertungen eine vergleichbar gute Sicherheit.

Homogenität der Ergebnisse

Der im vorliegenden Dossier berechnete adjustierte indirekte Vergleich beruht auf dem Vergleich von relativen Effektmaßen innerhalb der Einzelstudien ELEVATE und LIBERTY. Eine Prüfung der Homogenität der Ergebnisse entfällt daher.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt. Auf Endpunktebene ergeben sich keine weiteren Aspekte, welche die Übertragbarkeit einschränken könnten, sodass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

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

Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Anzahl Studien	Studie	Atogepant	Fremanezumab	Placebo
3	ELEVATE	•		•
	ADVANCE	•		•
	PROGRESS	•		•
1	FOCUS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

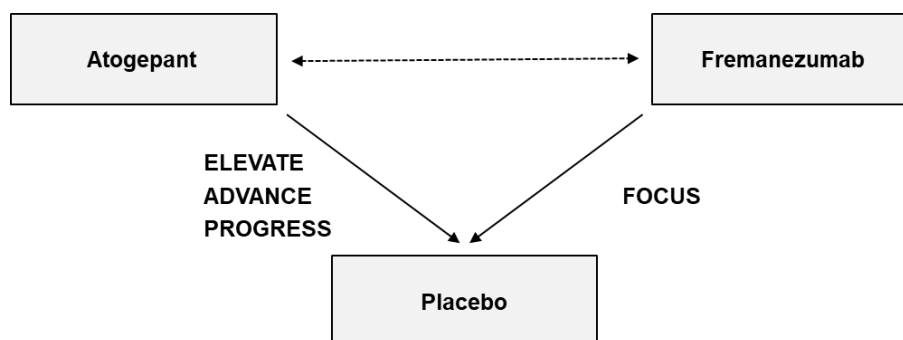


Abbildung 4-29: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von „Unerwünschten Ereignissen“ – Atogepant vs. Fremanezumab

Studie	Operationalisierung
ADVANCE PROGRESS ELEVATE	<p>Der Endpunkt wurde in den Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS vergleichbar operationalisiert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Als unerwünschtes Ereignis sind alle ungünstigen Ereignisse klassifiziert, die während der Studie nach der ersten Dosis der Studienmedikation bei Patienten auftreten (zur Definition siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4). Es wird nicht automatisch ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p>SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führen, • lebensbedrohlich sind (das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können), • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen. • zu bleibenden oder bedeutsamen Behinderungen oder Invalidität führt, • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen • ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. <p>Operationalisierung</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse wurden auf Basis der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle Teilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle UE und SUE wurden von Beginn der ersten Studienmedikation bis zum Studienende (nach der 4-wöchigen Follow-Up-Phase) erhoben.</p>

Folgende Variablen wurden ausgewertet:

- Patienten mit ≥ 1 UE über den gesamten Studienverlauf
- Patienten mit ≥ 1 SUE über den gesamten Studienverlauf
- Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte über den gesamten Studienverlauf

Statistische Analyse

Alle Auswertungen erfolgen auf der SAF-Population der jeweiligen Studie.

ELEVATE

Patienten mit ≥ 1 UE über den gesamten Studienverlauf

Patienten mit ≥ 1 SUE über den gesamten Studienverlauf

Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte über den gesamten Studienverlauf

Die Patienten werden in jeder Kategorie nur einmal gezählt.

Das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Im Falle von Nullzellen wurde für die Berechnung des RR und des OR, eine Nullzellenkorrektur angewandt, indem der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden 2x2-Tabelle hinzugefügt wurde.

ADVANCE

Patienten mit ≥ 1 UE über den gesamten Studienverlauf

Patienten mit ≥ 1 SUE über den gesamten Studienverlauf

Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte über den gesamten Studienverlauf

Die Patienten werden in jeder Kategorie nur einmal gezählt.

Das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Im Falle von Nullzellen wurde für die Berechnung des RR und des OR, eine Nullzellenkorrektur angewandt, indem der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden 2x2-Tabelle hinzugefügt wurde.

PROGRESS

Patienten mit ≥ 1 UE über den gesamten Studienverlauf

Patienten mit ≥ 1 SUE über den gesamten Studienverlauf

Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte über den gesamten Studienverlauf

Die Patienten werden in jeder Kategorie nur einmal gezählt.

Das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Im Falle von Nullzellen wurde für die Berechnung des RR und des OR, eine Nullzellenkorrektur angewandt, indem der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden 2x2-Tabelle hinzugefügt wurde.

FOCUS	<p>Die Angaben wurden gekürzt dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [92].</p> <p>Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und unbeabsichtigte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, deren Schweregrad sich im Verlauf der Studie entwickelt oder verschlechtert oder zu einer signifikanten Verschlechterung der untersuchten Erkrankung oder einer gleichzeitigen Erkrankung führte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte.</p> <p><i>UE</i></p> <p>Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben.</p> <p><i>SUE</i></p> <p>Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UEs</i></p> <p>Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben.</p> <p>Operationalisierung</p> <p>Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase)</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf der SAF-Population.</p> <p><i>UE</i></p> <p>Die RD, das RR und das OR wurden für die Studie FOCUS von AbbVie nachberechnet. Die RD, das RR und das OR wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p><i>SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UEs</i></p> <p>Die Ergebnisse zum RR sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7]. Das RR wurde auf Basis der Vierfeldertafel berechnet. Der p-Wert assoziiert mit dem RR wurde durch das IQWiG nachträglich berechnet (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al, 1994). Die RD und das OR wurden für die Studie FOCUS von AbbVie nachberechnet. Die RD und das OR wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p>
<p>CSZ: Criterion Z for the Chi-squared Test; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SAF: Safety Set/Sicherheitspopulation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtrate – Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche – Atogepant vs. Fremanezumab (AMNOG-Population B)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Atogepant						
ADVANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROGRESS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ELEVATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Fremanezumab						
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Atogepant-Studien (ADVANCE, PROGRESS, ELEVATE) und der Fremanezumab-Studie FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für die UE-Endpunkte jeweils als niedrig eingeschätzt wird.

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

Die Einzelergebnisse der Atogepant-Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, sind für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in Tabelle 4-99 separat dargestellt sowie mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst worden. Die Ergebnisse wurden zudem als Forest-Plot dargestellt (siehe Abbildung 4-30, Abbildung 4-31, Abbildung 4-32). Die Einzelergebnisse der Studie FOCUS werden im Rahmen des indirekten Vergleichs dargestellt (siehe Tabelle 4-100).

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

Meta-Analyse – Atogepant vs. Fremanezumab: UE-Gesamtraten

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse über den gesamten Studienverlauf aus RCT – AMNOG-Population B

Studie	Atogepant		Placebo		Atogepant vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
UE							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	125	68 (54,4 %)	128	70 (54,7 %)	-0,00 [-0,13; 0,12]; 0,9634	0,99 [0,60; 1,62]; 0,9634	0,99 [0,79; 1,25]; 0,9634
ADVANCE	27	12 (44,4 %)	18	13 (72,2 %)	-0,28 [-0,56; 0,00]; 0,0512	0,31 [0,09; 1,11]; 0,0712	0,62 [0,37; 1,02]; 0,0620
PROGRESS	64	39 (60,9 %)	56	31 (55,4 %)	0,06 [-0,12; 0,23]; 0,5360	1,26 [0,61; 2,60]; 0,5364	1,10 [0,81; 1,50]; 0,5388
Meta-Analyse	216	119 (55,1 %)	202	114 (56,4 %)	-0,02 [-0,11; 0,08]; 0,7145	0,95 [0,64; 1,40]; 0,7994	0,97 [0,82; 1,15]; 0,7228
SUE							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	125	4 (3,2 %)	128	0 (0,0 %)	0,03 [0,00; 0,06]; 0,0420	9,52 [0,50; 178,66]; 0,1320	9,21 [0,50; 169,38]; 0,1349
ADVANCE	27	0 (0,0 %)	18	0 (0,0 %)	–	–	–
PROGRESS	64	1 (1,6 %)	56	0 (0,0 %)	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,3135	2,67 [0,11; 66,85]; 0,5502	2,63 [0,11; 63,31]; 0,5512
Meta-Analyse	216	5 (2,3 %)	202	0 (0,0 %)	0,02 [0,00; 0,05]; 0,0320	5,35 [0,61; 46,77]; 0,1295	5,20 [0,61; 44,56]; 0,1323

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

Studie	Atogepant		Placebo		Atogepant vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Therapieabbruch aufgrund von UE							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	125	2 (1,6 %)	128	1 (0,8 %)	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5488	2,07 [0,18; 23,07]; 0,5559	2,05 [0,19; 22,30]; 0,5562
ADVANCE	27	1 (3,7 %)	18	1 (5,6 %)	-0,02 [-0,15; 0,11]; 0,7760	0,65 [0,04; 11,17]; 0,7692	0,67 [0,04; 9,99]; 0,7691
PROGRESS	64	2 (3,1 %)	56	2 (3,6 %)	-0,00 [-0,07; 0,06]; 0,8923	0,87 [0,12; 6,39]; 0,8920	0,88 [0,13; 6,01]; 0,8920
Meta-Analyse	216	5 (2,3 %)	202	4 (2,0 %)	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,6608	1,07 [0,28; 4,13]; 0,9219	1,07 [0,29; 3,98]; 0,9198

Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-97 zu finden.

ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS:

Die Patienten werden in jeder Kategorie nur einmal gezählt.

RD, OR und RR wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.

Meta-Analyse:

OR, RR und RD wurden mit einem Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

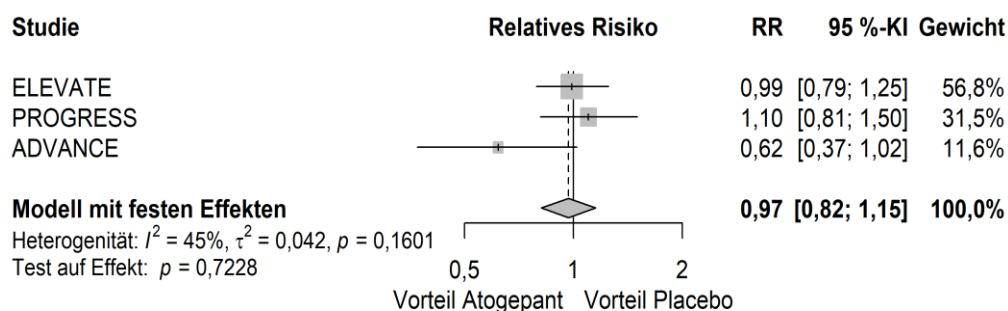


Abbildung 4-30: Forest-Plot der Meta-Analyse zu jeglichen UE – AMNOG-Population B

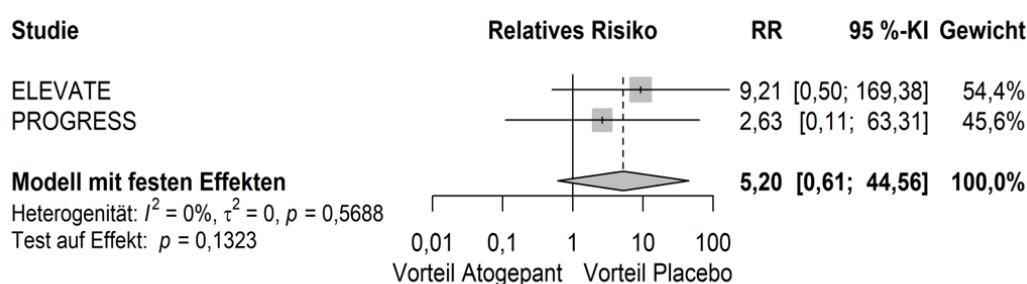


Abbildung 4-31: Forest-Plot der Meta-Analyse zu SUE – AMNOG-Population B

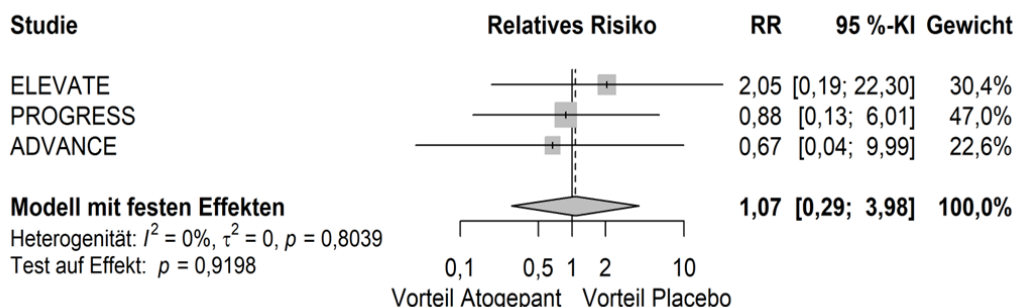


Abbildung 4-32: Forest-Plot der Meta-Analyse zu Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – AMNOG-Population B

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse zum Endpunkt Unerwünscht Ereignisse

Bei den UE zeigte sich bei homogener Datenlage in der Meta-Analyse kein signifikanter Unterschied in dem Auftreten von Unerwünschten Ereignissen zwischen Atogepant im Vergleich zu Placebo bezogen auf das relative Risiko (0,97 [0,82; 1,15], p-Wert = 0,7228) (Tabelle 4-99, Abbildung 4-30). Dies bestätigte sich auch bezüglich der SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE bei homogener Datenlage gegenüber Placebo bezogen auf das relative Risiko (SUE: 5,20 [0,61; 44,56], p-Wert = 0,1323 siehe Tabelle 4-99 und Abbildung 4-31; Therapieabbruch aufgrund von UE: 1,07 [0,29; 3,98], p-Wert = 0,9198 siehe

Tabelle 4-99 und Abbildung 4-32). Auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse können die dargestellten Endpunkte für die Durchführung eines indirekten Vergleichs verwendet werden.

Indirekter Vergleich – Atogepant vs. Fremanezumab: UE-Gesamtraten

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

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

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

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

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse über den gesamten Studienverlauf aus RCT für indirekte Vergleiche – AMNOG-Population B

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
UE							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	125	68 (54,4 %)	128	70 (54,7 %)	-0,00 [-0,13; 0,12]; 0,9634	0,99 [0,60; 1,62]; 0,9634	0,99 [0,79; 1,25]; 0,9634
ADVANCE	27	12 (44,4 %)	18	13 (72,2 %)	-0,28 [-0,56; 0,00]; 0,0512	0,31 [0,09; 1,11]; 0,0712	0,62 [0,37; 1,02]; 0,0620
PROGRESS	64	39 (60,9 %)	56	31 (55,4 %)	0,06 [-0,12; 0,23]; 0,5360	1,26 [0,61; 2,60]; 0,5364	1,10 [0,81; 1,50]; 0,5388
Meta-Analyse	216	119 (55,1 %)	202	114 (56,4 %)	-0,02 [-0,11; 0,08]; 0,7145	0,95 [0,64; 1,40]; 0,7994	0,97 [0,82; 1,15]; 0,7228
Fremanezumab-Studie							
FOCUS	388	208 (53,6 %)	195	101 (51,8 %)	0,02 [-0,07; 0,10]; 0,6791 ^a	1,08 [0,76; 1,52]; 0,6790 ^a	1,04 [0,88; 1,22]; 0,7251 ^a
Indirekter Vergleich: Meta-Analyse vs. FOCUS							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Fremanezumab		
					-0,04 [-0,16; 0,09]; 0,5831	0,88 [0,53; 1,49]; 0,6423	0,94 [0,74; 1,19]; 0,5890

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

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
SUE							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	125	4 (3,2 %)	128	0 (0,0 %)	0,03 [0,00; 0,06]; 0,0420	9,52 [0,50; 178,66]; 0,1320	9,21 [0,50; 169,38]; 0,1349
ADVANCE	27	0 (0,0 %)	18	0 (0,0 %)	–	–	–
PROGRESS	64	1 (1,6 %)	56	0 (0,0 %)	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,3135	2,67 [0,11; 66,85]; 0,5502	2,63 [0,11; 63,31]; 0,5512
Meta-Analyse	216	5 (2,3 %)	202	0 (0,0 %)	0,02 [0,00; 0,05]; 0,0320	5,35 [0,61; 46,77]; 0,1295	5,20 [0,61; 44,56]; 0,1323
Fremanezumab-Studie							
FOCUS	388	4 (1,0 %)	195	3 (1,5 %)	-0,01 [-0,03; 0,01]; 0,6187 ^a	0,67 [0,15; 3,01]; 0,5979 ^a	0,67 [0,15; 2,96]; 0,625
Indirekter Vergleich: Meta-Analyse vs. FOCUS							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Fremanezumab		
					0,03 [0,00; 0,06]; 0,0557	8,02 [0,57; 112,50]; 0,1222	7,77 [0,57; 105,83]; 0,1241

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

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
Therapieabbruch aufgrund von UE							
Atogepant-Studien							
ELEVATE	125	2 (1,6 %)	128	1 (0,8 %)	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5488	2,07 [0,18; 23,07]; 0,5559	2,05 [0,19; 22,30]; 0,5562
ADVANCE	27	1 (3,7 %)	18	1 (5,6 %)	-0,02 [-0,15; 0,11]; 0,7760	0,65 [0,04; 11,17]; 0,7692	0,67 [0,04; 9,99]; 0,7691
PROGRESS	64	2 (3,1 %)	56	2 (3,6 %)	-0,00 [-0,07; 0,06]; 0,8923	0,87 [0,12; 6,39]; 0,8920	0,88 [0,13; 6,01]; 0,8920
Meta-Analyse	216	5 (2,3 %)	202	4 (2,0 %)	0,01 [-0,02; 0,03]; 0,6608	1,07 [0,28; 4,13]; 0,9219	1,07 [0,29; 3,98]; 0,9198
Fremanezumab-Studie							
FOCUS	388	3 (0,8 %)	195	2 (1,0 %)	0,00 [-0,02; 0,01]; 0,7658 ^a	0,75 [0,12; 4,54]; 0,7559 ^a	0,75 [0,13; 4,47]; 0,829
Indirekter Vergleich: Meta-Analyse vs. FOCUS							
Indirekter Vergleich					Atogepant vs. Fremanezumab		
					0,01 [-0,02; 0,04]; 0,5959	1,42 [0,15; 13,49]; 0,7585	1,42 [0,16; 12,97]; 0,7566
<p>a): RD, OR und RR (nur UE)inkl. 95%_KI und p-Werte durch AbbVie nachberechnet.</p> <p>Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind in Tabelle 4-97 zu finden. Die Ergebnisse zum RR (SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE) sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7].</p> <p>ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS: Die Patienten werden in jeder Kategorie nur einmal gezählt. RD, OR und RR wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p>Meta-Analyse: OR, RR und RD wurden mit einem Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p>							

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

Studie	Intervention		Placebo		Intervention vs. Placebo		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RD [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI]; p-Wert
<p>FOCUS:</p> <p><i>UE</i> RD, OR und RR wurden anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.</p> <p><i>SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UEs</i> RD und OR wurden anhand einer Vierfeldertafel berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. RR wurde anhand einer Vierfeldertafel berechnet, das zugehörigen 95 %-KI mittels Normalverteilungsapproximation und der p-Werte mit der CSZ-Methodik berechnet.</p> <p>Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.</p> <p>CSZ: Criterion Z for the Chi-squared Test; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Safety-Population; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Die Analyse zum Auftreten von UEs, SUEs und Therapieabbruch aufgrund von UE zeigten im indirekten Vergleich von Atogepant zu Fremanezumab keinen signifikanten Unterschied bzgl. des relativen Risikos (Tabelle 4-100).

Zusammenfassend zeigt Atogepant im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab, welches im Nutzenbewertungsverfahren keinen statistisch signifikanten Vor- oder Nachteil zeigte, in den untersuchten Auswertungen eine vergleichbar gute Sicherheit.

Homogenität der Ergebnisse

Die Heterogenitätstests der Meta-Analysen zeigen jeweils eine homogene Datenlage für die Endpunkte UE (p-Wert = 0,1601; siehe Abbildung 4-30), SUE (p-Wert = 0,5688; siehe Abbildung 4-31) und Therapieabbruch aufgrund von UE (p-Wert = 0,8039; siehe Abbildung 4-32) auf.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.1.2 dargestellt. Auf Endpunktebene ergeben sich keine weiteren Aspekte, welche die Übertragbarkeit einschränken könnten, sodass insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Komparator 1: Atogepant vs. Erenumab

Im Rahmen des indirekten Vergleichs konnte keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, da für die Studie LIBERTY nur die Ergebnisse dargestellt wurden, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal vorlag und mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorlag [43, 44]. Insgesamt wurden dabei für die betrachteten Subgruppenmerkmale innerhalb der LIBERTY-Studie keine statistisch signifikanten Interaktionen beobachtet [A18-71], sodass keine detaillierten Subgruppenergebnisse für einen indirekten Vergleich vorliegen.

Komparator 2: Atogepant vs. Fremanezumab

Auf Basis des indirekten Vergleichs konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Für die Studie FOCUS sind nur vereinzelt und für einzelne Dosisarme Subgruppenanalysen in der Zusammenfassenden Dokumentation des G-BA dargestellt [75], sodass ein indirekter Vergleich auf Basis dieser Daten nicht möglich ist. Des Weiteren hat das IQWiG die Subgruppenanalysen der Studie FOCUS als „nicht verwertbar“ eingestuft, sodass die

Ergebnisse zu Subgruppen insgesamt nicht als valide Datengrundlage für den indirekten Vergleich verwendet werden können [45].

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-101: RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Studie	Quelle
Atogepant vs. Placebo	
ELEVATE	Studienbericht [41]
	Studienprotokoll [93]
	Statistischer Analyseplan (SAP) [105]
	Zusatzanalysen [22]
	Studienregistereinträge [60-62]
	Publikationen [76]
ADVANCE	Studienbericht [77]
	Studienprotokoll [102]
	Statistischer Analyseplan (SAP) [106]
	Zusatzanalysen [20]
	Studienregistereinträge [63, 64]
	Publikationen [78, 79]
PROGRESS	Studienbericht [80]
	Studienprotokoll [103]
	Statistischer Analyseplan (SAP) [107]
	Zusatzanalysen [21]
	Studienregistereinträge [65-67]
	Publikationen [81]
Erenumab vs. Placebo	
LIBERTY	G-BA Beschluss Erenumab D-407 [8]
	Tragende Gründe zum Beschluss der Nutzenbewertung von Erenumab D-407 [49]
	IQWiG Nutzenbewertung von Erenumab D-407 [43]
	Zusammenfassende Dokumentation zur Nutzenbewertung von Erenumab [74]
	Modul 4 des Herstellerdossiers von Erenumab D-407 [44]
	Studienregistereinträge [68-70]
	Publikationen [82-85]

Fremanezumab vs. Placebo	
FOCUS	Beschluss der Nutzenbewertung von Fremanezumab D-460 [7]
	Tragende Gründe zum Beschluss der Nutzenbewertung von Fremanezumab D-460 [38]
	Zusammenfassende Dokumentation zur Nutzenbewertung von Fremanezumab [75]
	IQWiG Nutzenbewertung von Fremanezumab D-460 [50]
	Addendum des IQWiG zur Nutzenbewertung von Fremanezumab D-460 [45]
	Modul 4 des Herstellerdossiers von Fremanezumab D-460 [92]
	Studienregistereinträge [71-73]
	Publikationen [86-91]

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Population A

Für die Patientenpopulation A liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber der ZVT vor. Die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der Therapie mit Atogepant ist bereits mit der Zulassung durch die EU-Kommission vom 11.08.2023 nachgewiesen. Die Zulassungen konventioneller Therapien zur Migräne-Prophylaxe erfolgten vor Einführung der frühen Nutzenbewertung in Deutschland und die entsprechenden Studien bilden die aktuelle Versorgungsrealität nicht ab. Zu diesem Zeitpunkt bestand keine Notwendigkeit für die Hersteller, die Patientenpopulationen umfassend nach bestimmten Vortherapien separat auszuwerten. Entsprechende Daten liegen für die möglichen Komparatoren in Population A somit nicht vor. Der Nachweis eines Zusatznutzens in Population A anhand der explizit für das AMNOG aufgesetzten direktvergleichenden, randomisierten Studie TEMPLE [1] gegenüber dem Komparator Topiramate ist nach Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Abschluss der Studie nicht mehr möglich. Auch ein indirekter Vergleich gegenüber Erenumab über den Brückenkompator Topiramate ist aufgrund der noch laufenden Studie nicht möglich.

Population B

Für die Patientenpopulation B liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber der ZVT vor. Die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der Therapie ist bereits mit der Zulassung durch die EU-Kommission vom 11.08.2023 nachgewiesen.

Population B umfasst Patienten, die **nicht** für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen. Für die Eignung einer klinischen Studie für die Bewertung des Zusatznutzens dieser Population ist es gemäß G-BA ausreichend, dass die eingeschlossenen Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese – beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen – nicht infrage kommen. Für das vorliegenden Dossier wird hinsichtlich möglicher Vortherapien auf das Vorgehen aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet zurückgegriffen (Erläuterung im Abschnitt 4.2.2).

In den Nutzenbewertungsverfahren zu Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab wurde die relevante Population B definiert als Patienten, die auf keine der folgenden Wirkstoffgruppen ausreichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind: Metoprolol/Propranolol, Amitriptylin, Flunarizin, Topiramate, Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur bei chronischer Migräne) [6-8] – entsprechend der zum Bewertungszeitpunkt relevanten Vorgaben des G-BA (siehe Abschnitt 4.2.2). Zur Operationalisierung der Studienpopulation aus den klinischen Studien war es in den vorangegangenen Verfahren gemäß G-BA ausreichend, dass die Patienten auf mindestens 2 der vom G-BA genannten Vortherapien nicht angesprochen haben (AMNOG-Population B). Nach 5. Kap. § 6 Abs. 5 der VerfO ist bei Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse auf eine Einheitlichkeit bei Bewertungsverfahren zu achten. AbbVie ist der Ansicht, dass die Definition der Patientenpopulation in den Bewertungsverfahren konsistent sein sollte und eine Einschränkung der Vorbehandlung auf die jeweils aktuellen ZVT-Optionen aus Population A zur Definition der Population B nicht sachgerecht ist (siehe Abschnitt 4.2.2). Aufgrund dessen sollte für das Verfahren von Atogepant, in Analogie zu den vorangegangenen Nutzenbewertungen, die gleiche Populationsdefinition gelten (Versagen von mind. 2 der oben genannten Vortherapien), um anhand dieser einen Zusatznutzen für Atogepant für die Population B abzuleiten. Nach § 6 Abs. 2a AM-NutzenV kann der Zusatznutzen gegenüber jeder der drei festgelegten ZVT-Optionen (Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab) nachgewiesen werden.

Alle drei ZVT-Optionen gehören zur Wirkstoffklasse der CGRP-Antagonisten, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Zielstruktur. Während Fremanezumab und Galcanezumab an das Neuropeptid CGRP binden und so dessen Funktion hemmen, binden Atogepant und Erenumab an den CGRP-Rezeptor und hemmen dort die Wirkung von CGRP [2, 23, 24, 108]. Für den Komparator Erenumab (Komparator 1) liegt mit der Studie LIBERTY eine Studie vor, die hinsichtlich des Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien und der eingeschlossenen Studienpopulation große Ähnlichkeit mit der Studie ELEVATE (EM-Patienten mit Versagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika [Treatment-Failure-Studien]) aufweist und sich daher besonders für einen indirekten Vergleich eignet (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1). Zudem

besteht wie erläutert eine erhöhte Vergleichbarkeit hinsichtlich des Wirkmechanismus, was die Sinnhaftigkeit des indirekten Vergleichs beider Wirkstoffe auch pharmakologisch untermauert.

Neben ELEVATE liegen für Atogepant noch die für die Population B potenziell relevanten Studien ADVANCE und PROGRESS vor, in die Patienten mit episodischer (ADVANCE) und mit chronischer Migräne (PROGRESS) eingeschlossen wurden. Dieser im Vergleich zu Komparator 1 erweiterte Studienpool ist für den indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab notwendig, um die Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich hinsichtlich der Berücksichtigung von EM- und CM-Patienten herzustellen, die in der relevanten Fremanezumab-Studie FOCUS eingeschlossen wurden. In Form einer Meta-Analyse stellen die drei Studien somit eine umfangreiche Datenbasis unter Berücksichtigung von EM- und CM-Patienten dar. Der indirekte Vergleich gegenüber Fremanezumab ermöglicht insbesondere vergleichende Aussagen zur krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird auch dieser indirekte Vergleich im vorliegenden Dossier dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1).

Von einem indirekten Vergleich gegenüber Galcanezumab wurde aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit abgesehen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1).

In der Gesamtschau werden somit indirekten Vergleiche gegenüber denjenigen ZVT-Optionen (Erenumab und Fremanezumab) durchgeführt und in dem vorliegenden Dossier dargestellt, für die ein indirekter Vergleich auch sinnvoll möglich ist.

Evidenzstufe

Für den indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab (Komparator 1) wurden – mit dem Ziel größtmögliche Ähnlichkeit im indirekten Vergleich zu erreichen – die placebokontrollierten RCTs ELEVATE und LIBERTY gegenübergestellt. Für den indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab wurden die placebokontrollierten RCTs ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS und FOCUS berücksichtigt. Für die Meta-Analyse wurden die drei randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien zu Atogepant verwendet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse wurden für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Atogepant versus Fremanezumab verwendet, da durch die metaanalytische Zusammenfassung die größtmögliche Ähnlichkeit zur vorliegenden Fremanezumab RCT FOCUS erzielt werden konnte.

Gemäß § 5 Abs. 6 Satz 4 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA entsprechen die Nachweise der Evidenzstufe 1a, da es sich um eine systematische Zusammenfassung mehrerer randomisierter klinischer Studien handelt.

Studienqualität

Bei den multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien ADVANCE (EM-Patienten) und PROGRESS (CM-Patienten) handelt es sich um pivotale Zulassungsstudien. Die Phase-III-Studie ELEVATE wurde ebenfalls multizentrisch, randomisiert, doppelblind durchgeführt und hat EM-Patienten eingeschlossen, die auf 2-4 vorherige konventionelle Migräne-Prophylaktika(klassen) versagt haben. Alle drei Studien waren placebokontrolliert

und sowohl Patienten als auch Prüferärzte waren verblindet. Die Endpunkte wurden gemäß den Angaben im SAP erhoben und ausgewertet. Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurden post hoc die Daten für die AMNOG-Population B ausgewertet, sodass Abweichungen von der präspezifizierten Methodik auf die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung zurückzuführen sind. Das Verzerrungspotenzial der Studien wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Für den indirekten Vergleich von Atogepant versus Erenumab wurde für Erenumab die placebokontrollierte randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie LIBERTY herangezogen, die bereits im Rahmen der Nutzenbewertung von Erenumab bewertet wurde. Der indirekte Vergleich wurde basierend auf patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt und die ausgewertete AMNOG-Population B der Studie LIBERTY zur Ableitung des Zusatznutzens in der gesamten Population B herangezogen. Da indirekte Vergleiche grundsätzlich eine niedrige Aussagekraft haben, kann auf Basis dieser Evidenz maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für den zweiten indirekten Vergleich von Atogepant versus Fremanezumab wurde für Fremanezumab die placebokontrollierte randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie FOCUS verwendet, die bereits im Rahmen der Nutzenbewertung von Fremanezumab bewertet wurde. Der indirekte Vergleich wurde ebenfalls basierend auf patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt und die ausgewertete AMNOG-Population B der Studie FOCUS zur Ableitung des Zusatznutzens in der gesamten Population B herangezogen. Da indirekte Vergleiche grundsätzlich eine niedrige Aussagekraft haben, kann auf Basis dieser Evidenz maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit und damit aus allen für die Nutzenbewertung relevanten Endpunktekategorien berücksichtigt. Die Gesamtmortalität wurde nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Verträglichkeit erfasst. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels validierter, krankheitsspezifischer Instrumente erhoben und gemäß ITT-Prinzip für die AMNOG-Population B ausgewertet. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Atogepant (Aquipta®) ist zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen [2].

Patienten mit Migräne stehen unter einem hohen Leidensdruck. Anhaltende Einschränkungen durch Kopfschmerzen und begleitende neurologische Symptome wie (z. B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Licht- und Geräuschempfindlichkeit) können sich in allen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einschließlich der körperlichen, emotionalen und sozialen Funktionsfähigkeit bemerkbar machen und schränken die Betroffenen bei alltäglichen Aufgaben sowie im sozialen und beruflichen Leben erheblich ein. Je häufiger und länger die Migräneattacken sind, desto mehr sind die Patienten belastet. Patienten mit weniger als vier Attacken pro Monat können in der Regel mit Akutmedikation ausreichend behandelt werden. Patienten mit vier Attacken pro Monat sind in ihrer Lebensqualität bereits stark eingeschränkt und es besteht eine Indikation zur dauerhaften Prophylaxe, die sich laut S1-Leitlinie mitunter aus einem besonderen Leidensdruck, einer Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs durch häufigen Einsatz von Akutmedikation ergibt [14]. Die medikamentöse Prophylaxe zielt darauf ab, die Frequenz, Intensität und Dauer von Migräneattacken zu verringern und damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen zu erhöhen. Trotz der bislang verfügbaren therapeutischen Alternativen für die Migräne-Prophylaxe, besteht ein hoher medizinischer Bedarf an spezifisch wirksamen therapeutischen Optionen, die eine gute Wirksamkeit, ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sowie eine möglichst einfache Verabreichung vereinen (siehe Ausführungen in Modul 3). Atogepant hebt sich hier insbesondere durch seine für Patienten einfache orale Darreichungsform und seine kurze Halbwertszeit von den bisher verfügbaren Therapieoptionen ab. Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität) von Atogepant ist bereits mit der Zulassung durch die EU-Kommission vom 11.08.2023

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

Neben ELEVATE liegen für Atogepant die Studien ADVANCE und PROGRESS, in die Patienten mit episodischer bzw. chronischer Migräne eingeschlossen wurden, vor, aus denen sich auch Patienten der AMNOG-Population B (mit Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika) abgrenzen lassen. Die Berücksichtigung der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS führt zu einer umfangreichen Datenlage und weist hinsichtlich der erhobenen Endpunkte sowie der eingeschlossenen Population (EM- und CM-Patienten) eine größere Übereinstimmung mit der Studie FOCUS des Komparators Fremanezumab (Komparator 2) auf. Aufgrund der breiten Datenbasis und guten Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien wird auch dieser indirekte Vergleich im Rahmen dieses Dossiers dargestellt. Durch die indirekten Vergleiche mit Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) wird die größtmögliche Evidenz für den Nachweis des Zusatznutzens von Atogepant berücksichtigt und Patienten mit chronischer und episodischer Migräne einbezogen. Für Galcanezumab lagen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch keine Ergebnisse der Studie CONQUER, einer Phase-IIIb-Studie, in der analog zur Atogepant-Studie ELEVATE Patienten mit Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika untersucht wurden, vor. Stattdessen wurden lediglich teilweise sehr kleine Teilpopulationen der Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung herangezogen. Ergebnisse der Studie CONQUER sind zwar veröffentlicht [11, 12], die publizierten Daten entsprechen jedoch nicht den Vorgaben des G-BA für die frühe Nutzenbewertung und es liegen damit für die CONQUER-Studie keine Auswertungen zur AMNOG-Population B vor. Zudem ist die Endpunktverfügbarkeit sehr begrenzt (zur ausführlicheren Begründung siehe Abschnitt 4.3.2.1). Daher ist ein indirekter Vergleich mit Galcanezumab mit zu großer Unsicherheit behaftet. Galcanezumab wird dementsprechend nicht als geeigneter Komparator für einen indirekten Vergleich eingestuft.

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

Um, wie entsprechend 5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO vorgesehen, für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten, wird zur Herleitung des Zusatznutzens, bzw. zur Auswertung der vorliegenden Studiendaten, die gleiche Definition der Patientenpopulationen herangezogen, wie bei den vorherigen Verfahren in derselben Indikation (siehe Abschnitt 4.2.2).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant erfolgt auf Basis der indirekten Vergleiche von Atogepant vs. Erenumab (Komparator 1) und von Atogepant vs. Fremanezumab (Komparator 2). Beide Komparatoren haben auf Grundlage der placebokontrollierten Phase-III-Studien LIBERTY bzw. FOCUS einen „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ gegenüber der zum Zeitpunkt der vorangegangenen Nutzenbewertungen festgelegten ZVT BSC für die Population B (Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen) erhalten. Die im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche zeigen, dass Atogepant zu den CGRP-mABs ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweist und sich zudem in einzelnen Endpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil von Atogepant zeigt. Zusätzlich hebt sich Atogepant insbesondere durch seine für Patienten einfache orale Darreichungsform und seine kurze Halbwertszeit von den bisher verfügbaren Therapieoptionen ab. Basierend auf der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit und der signifikanten Vorteile von Atogepant in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 4-108).

Wie in Abschnitt 4.3.2.1 beschrieben, wird für das vorliegende Dossier von einer metaanalytischen Zusammenfassung der Komparatorstudien abgesehen, da die Komparatorstudien keine hinreichende Ähnlichkeit bezüglich der Patientencharakteristika zeigen. Für die Nutzenbewertung wurden zwei getrennte Studienpools für Atogepant gegenüber Erenumab bzw. Fremanezumab identifiziert, die jeweils eine größtmögliche Vergleichbarkeit für den indirekten Vergleich gegenüber Erenumab **oder** Fremanezumab sicherstellen. Die Studienpools zeigen insbesondere Unterschiede hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten und der untersuchten Endpunkte und deren Operationalisierung, sodass eine gemeinsame Analyse nicht sachgerecht erscheint und auch nur für wenige Endpunkte möglich ist. Die metaanalytische Betrachtung der Komparatorstudien ist jedoch ergänzend im Anhang 4-G2 dargestellt [59]. Die Ergebnisse decken sich mit den im Dossier dargestellten indirekten Vergleichen zu Komparator 1 und Komparator 2. Für das Dossier wird die gemäß Modulvorlage ebenso mögliche Option gewählt, zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren deskriptiv abzuleiten.

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Atogepant gegenüber Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) (AMNOG-Population B)

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

Endpunkt	Atogepant vs. Erenumab (Komparator 1) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Atogepant vs. Fremanezumab (Komparator 2) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtüberleben	In den Studien ELEVATE und LIBERTY sind keine Todesfälle aufgetreten.	In den Studien ADVANCE, PROGRESS, ELEVATE und FOCUS sind keine Todesfälle aufgetreten.	Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt
Morbidität			
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 50 %	RR: 0,79 [0,41; 1,53]; 0,4808	RR: 0,65 [0,37; 1,13]; 0,1264	Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt.
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 75 %	RR: 1,27 [0,35; 4,60]; 0,7112	RR: 1,53 [0,46; 5,13]; 0,4870	
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100%	RR: 0,26 [0,01; 5,36]; 0,3853	RR: 1,52 [0,05; 44,64]; 0,8083	
Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	LSMD: -0,29 [-1,94; 1,36]; 0,7310; Hedges'g: -0,05 [-0,32; 0,23]	–	
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	LSMD: 0,62 [-6,07; 7,31]; 0,8559; Hedges'g: 0,03 [-0,25; 0,30]	LSMD: -2,52 [-6,86; 1,81]; 0,2544; Hedges'g: -0,10 [-0,26; 0,07]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	–	LSMD: 6,16 [1,26; 11,07]; 0,0138 ; Hedges'g: 0,21 [0,04; 0,38]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	–	LSMD: 5,86 [0,56; 11,15]; 0,0302 ; Hedges'g: 0,18 [0,02; 0,35]	
MSQoL – Emotionale Verfassung, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	–	LSMD: 2,54 [-3,07; 8,15]; 0,3750; Hedges'g: 0,08 [-0,09; 0,24]	
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	LSMD: -2,39 [-5,04; 0,26]; 0,0769; Hedges'g: -0,25 [-0,52; 0,03]	LSMD: -1,92 [-3,79; -0,04]; 0,0449 ; Hedges'g: -0,17 [-0,34; 0,00]	

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Atogepant

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

Fazit zur Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (MSQoL v2.1) der Patienten zeigte sich in der Meta-Analyse ein signifikanter Effekt mit deutlichem Vorteil für Atogepant im Vergleich zu Placebo. Die statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch Atogepant bestätigte sich im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab. Hier wurden für die Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (MSQoL Subskalen – „Verhinderung der Rollenfunktion“ sowie „Einschränkung der Rollenfunktion“) signifikante Vorteile gezeigt.

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

Behandlung für den Endpunkt HIT-6 (Veränderung gegenüber Baseline). Dieser Vorteil zeigte sich qualitativ auch im indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

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

Sicherheit/Verträglichkeit

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

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

Fazit zur Verträglichkeit

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

Ergebnis zum Zusatznutzen in der Population B

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

Über beide indirekten Vergleiche von Atogepant mit Erenumab und Atogepant mit Fremanezumab zeigt sich konsistent eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels in der Population B. Der Einsatz von Atogepant führt im Vergleich zur ZVT zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit ist Atogepant der von Erenumab und Fremanezumab, weder überlegen noch unterlegen. Die äquivalente Wirksamkeit in Kombination mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie das gleichermaßen günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil konnten für Atogepant durch die vorgelegten indirekten Vergleiche gegenüber der ZVT gezeigt werden. Atogepant hat einen mit den Komparatoren vergleichbaren spezifischen Wirkmechanismus, hebt sich jedoch durch das Alleinstellungsmerkmal der oralen Anwendung und die kurze Halbwertszeit von den ZVT-Optionen (CGRP-mABs) ab und bietet den Patienten hiermit einen therapierelevanten Vorteil [109, 110].

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

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

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

Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Population A:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
<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.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Der G-BA hat im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 10.04.2024 (Beratungsanforderung 2024-B-024) festgelegt, dass für Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Betracht kommen (Population B), Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als ZVT gewählt werden kann. Da keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber einer dieser Therapieoptionen vorliegt, wurde geprüft, ob zur Bewertung des Zusatznutzens ein indirekter Vergleich durchgeführt werden kann. Die Studie ELEVATE wurde konzipiert und durchgeführt, um den Zusatznutzen gegenüber der Standardversorgung (Placebo + BSC) für Patienten, bei denen 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika versagt haben, zu zeigen. Für Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab führten Daten aus placebokontrollierten Studien jeweils zu einem beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Placebo (+ BSC) in der Population B. Da der G-BA die CGRP-Antagonisten als neuen Therapiestandard in dieser Population ansieht und die ZVT in der Indikation daher im Verlauf der Zeit angepasst wurde, kann die Studie ELEVATE nun nicht mehr verwendet werden, um analog zu den Verfahren der Komparatoren den Zusatznutzen gegenüber Placebo (+ BSC) im direkten Vergleich – basierend auf der post hoc definierten AMNOG-Population B – abzuleiten. Wie bereits im Verfahren zu Eptinezumab ausführlich diskutiert, hat sich damit die Bezugsgröße im Verfahren geändert [111]. In der mündlichen Anhörung wurde seitens des G-BA diesbezüglich klargestellt, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Placebo (+ BSC) oder einem alten Wirkstoff einen ganz anderen Bezugsanker als ein möglicherweise nicht gegebener Zusatznutzen gegenüber modernen Präparaten hat. Dieser Logik folgend wurde auch im vorliegenden Dossier die Möglichkeit genutzt, die (mindestens) Vergleichbarkeit von Atogepant – das positive Effekte gegenüber Placebo (+ BSC) in allen relevanten Endpunktkategorien in einer Größenordnung vergleichbar zu den CGRP-mABs hat – nachzuweisen.

Da für Atogepant vergleichbare Studiendaten, zu denen der CGRP-Antagonisten mit beträchtlichem Zusatznutzen vorliegen, wurde für die Population B die Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs gegenüber allen drei vom G-BA genannten ZVT-Optionen geprüft. Eine ausführliche Erläuterung zur Komparatorauswahl befindet sich in Abschnitt 4.3.2.1. Von den drei vorliegenden ZVT-Optionen ist ein indirekter Vergleich mit Galcanezumab mit zu großen Unsicherheiten behaftet. Galcanezumab wurde dementsprechend nicht als geeigneter Komparator für einen indirekten Vergleich eingestuft. Erenumab und Fremanezumab kommen hingegen gleichermaßen als Komparatoren in Frage, wobei jeder der beiden Wirkstoffe aufgrund der vorhandenen Datenlage spezifische Vor- und Nachteile aufweist.

Für den Komparator Erenumab (Komparator 1) liegt mit der Studie LIBERTY eine Studie vor, die eine große Ähnlichkeit mit der Studie ELEVATE aufweist (Treatment-Failure-Studie mit

EM-Patienten) und sich daher für einen indirekten Vergleich besonders eignet. Neben ELEVATE werden im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab auch die Atogepant-Studien ADVANCE (EM-Patienten) und PROGRESS (CM-Patienten) berücksichtigt. Dieser im Vergleich zu Komparator 1 erweiterte Studienpool ist für den indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab notwendig, um die Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich hinsichtlich der Berücksichtigung von EM- und CM-Patienten herzustellen, die in der relevanten Fremanezumab-Studie FOCUS eingeschlossen wurden. Die metaanalytische Auswertung der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS führt zu einer umfangreichen Datenlage unter Berücksichtigung von EM- und CM-Patienten dar und weist hinsichtlich der erhobenen Endpunkte eine größere Übereinstimmung mit der Studie FOCUS des Komparators Fremanezumab (Komparator 2) auf. Durch die indirekten Vergleiche mit Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) wird die größtmögliche Evidenz für den Nachweis des Zusatznutzens von Atogepant berücksichtigt und Patienten mit chronischer und episodischer Migräne einbezogen. Beide indirekten Vergleich bestätigen dabei, das Atogepant mindestens vergleichbar zu den CGRP-mABs ist, die jeweils gegenüber Placebo (+ BSC) einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigen konnten.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

²³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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). [Zugriff: 02.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748483?term=temple&intr=atogepant&rank=1>.
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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-024 Atogepant zur Migräneprophylaxe.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-043: Atogepant zur Migräneprophylaxe.
5. European Medicines Agency (EMA) (2007): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Ailani J, Lalla A, Halker Singh RB, Holle-Lee D, Nagy K, Kelton K, et al. (2024): Benefit-risk assessment based on number needed to treat and number needed to harm: Atogepant vs. calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies. Cephalalgia; 44(11):3331024241299377.

11. Eli Lilly and Company (2020): A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Adults With Treatment-Resistant Migraine (CONQUER). [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03559257?term=CONQUER&intr=galcanezumab&checkSpell=&rank=1&tab=results>.
12. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. (2020): Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*; 19(10):814-25.
13. Lilly Deutschland GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Galcanezumab (Emgality®) Modul 4 A. [Zugriff: 11.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3016/2019-04-01_Modul4A_Galcanezumab.pdf.
14. 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.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2023): SIGN155: Pharmacological management of migraine. [Zugriff: 02.10.2024]. URL: <https://www.sign.ac.uk/>.
16. Straube A, Stude P, Gaul C, Schuh K, Koch M (2021): Real-world evidence data on the monoclonal antibody erenumab in migraine prevention: perspectives of treating physicians in Germany. *J Headache Pain*; 22(1):133.
17. Gaul C, Gendolla A, Holle D, Göbel H, Koch M, Baufeld C, et al. (2024): Real-World Experience of Erenumab in Patients with Migraine in Germany: The SPECTRE Study. *Pain Ther*; 13(6):1659-78.
18. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2023): Rote-Hand-Brief Topiramate: Neue Beschränkungen zur Verhinderung einer Exposition während der Schwangerschaft. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2_023/rhb-topiramate.pdf?blob=publicationFile.
19. Ruscheweyh R, Klonowski T, Goßrau G, Kraya T, Gaul C, Straube A, et al. (2022): The headache registry of the German Migraine and Headache Society (DMKG): baseline data of the first 1,351 patients. *J Headache Pain*; 23(1):74.
20. AbbVie Inc. (2024): AMNOG-Analysen - Auswertung der ADVANCE Studie.
21. AbbVie Inc. (2024): AMNOG-Analysen - Auswertung der PROGRESS Studie.
22. AbbVie Inc. (2024): AMNOG-Analysen - Auswertung der ELEVATE Studie.
23. 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>.
24. TEVA GmbH (2019): AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen; Fachinformation. Stand: 08/2024 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Bundesministerium der Justiz; Bundesamt für Justiz (2023): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.

26. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia; 38(1):1-211.
27. 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.
28. 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.
29. The EuroQol Group (1990): EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health policy; 16(3):199-208.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Bimekizumab (Plaques-Psoriasis). [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8322/2022-03-03_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-719_TrG.pdf.
31. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M (2014): Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. Health and quality of life outcomes; 12:1-10.
32. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M (2011): Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. Cephalalgia; 31(3):357-67.
33. Kosinski M, Bayliss M, Bjorner J, Ware J, Garber W, Batenhorst A, et al. (2003): A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6™. Quality of life research; 12:963-74.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf.
35. McKenna SP, Doward LC, Davey KM (1998): The Development and Psychometric Properties of the MSQOL. Clinical Drug Investigation; 15(5):413-23.
36. Cole JC, Lin P, Rupnow MF (2007): Validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v. 2.1) for patients undergoing prophylactic migraine treatment. Qual Life Res; 16(7):1231-7.
37. Martin BC, Pathak DS, Sharfman MI, Adelman JU, Taylor F, Kwong WJ, et al. (2000): Validity and reliability of the migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ Version 2.1). Headache; 40(3):204-15.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf.
39. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, et al. (2012): Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*; 32(1):6-38.
 40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-315: Atogepant zur Migräneprophylaxe.
 41. AbbVie Inc. (2022): Clinical study report - 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).
 42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.
 43. 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.
 44. Novartis Pharma GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Erenumab (Aimovig), Modul 4A. [Zugriff: 10.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2733/2018-10-22_Modul4A_Erenumab.pdf.
 45. 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.
 46. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J clin epidemiol*; 50(6):683-91.
 47. Allergan Limited (2020): Clinical study report - 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.
 48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 07.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3679/VerfO_2024-07-18_iK_2024-12-20.pdf.
 49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf.
 50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Fremanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3087/2019-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Fremanezumab-D-460.pdf.

51. 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.
52. 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.
53. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Zusatzanalysen für Atogepant: Anhang 4-G1.
54. Chalmer MA, Hansen TF, Lebedeva ER, Dodick DW, Lipton RB, Olesen J (2020): Proposed new diagnostic criteria for chronic migraine. *Cephalalgia*; 40(4):399-406.
55. 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: The Journal of Head and Face Pain*; 59(8):1286-99.
56. 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.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Eptinezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6037/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Eptinezumab_D-861.pdf.
58. Lundbeck GmbH (2022): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Eptinezumab (VYEPTI®) Modul 4A. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6031/2022_08_24_Modul4A_Eptinezumab.pdf.
59. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Zusatzanalysen für Atogepant: Anhang 4-G2.
60. 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>.
61. 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>.
62. 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>.
63. Allergan Inc. (2020): 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>.
64. 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>.

65. Allergan Inc. (2022): Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855137>.
66. 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.
67. 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>.
68. Novartis Pharmaceuticals (2023): A 12-week Double-blind, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous 140 mg AMG 334 Against Placebo in Adult Episodic Migraine Patients Who Have Failed 2-4 Prophylactic Treatments (LIBERTY) - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03096834?tab=table>.
69. Novartis Pharma AG (2022): A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY) - EudraCT. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002211-18/results>.
70. Novartis Pharma Services AG (2021): A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY) - ICTRP. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002211-18-CZ>.
71. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc. (2021): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients With Inadequate Response to Prior Preventive Treatments - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03308968>.
72. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc. (2020): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients With Inadequate Response to Prior Preventive Treatments - EudraCT. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002441-30/results>.
73. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc. (2021): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients With Inadequate Response to Prior Preventive Treatments - ICTRP. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03308968>.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB

- V Erenumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6002/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_ZD.pdf.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Zusammenfassende Dokumentation 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/40-268-6316/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_ZD.pdf.
76. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, Lanteri-Minet M, Sacco S, Nežádal T, et al. (2024): Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*; 23(4):382-92.
77. Allergan Pharmaceuticals International Limited (2020): Clinical study report - 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).
78. 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.
79. 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.
80. AbbVie Inc. (2022): Clinical study report - 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).
81. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, et al. (2023): Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 402(10404):775-85.
82. Ferrari MD, Reuter U, Goadsby PJ, Paiva da Silva Lima G, Mondal S, Wen S, et al. (2022): Two-year efficacy and safety of erenumab in participants with episodic migraine and 2-4 prior preventive treatment failures: results from the LIBERTY study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 93(3):254-62.
83. Goadsby PJ, Reuter U, Lanteri-Minet M, Paiva da Silva Lima G, Hours-Zesiger P, Fernandes C, et al. (2021): Long-term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. *Neurology*; 96(22):e2724-e35.
84. Lanteri-Minet M, Goadsby PJ, Reuter U, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. (2021): Effect of erenumab on functional outcomes in patients with episodic migraine in whom 2-4 preventives were not useful: results from the LIBERTY study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 92(5):466-72.
85. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. (2018): Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *The Lancet*; 392(10161):2280-7.
86. Ashina M, Cohen JM, Galic M, Campos VR, Barash S, Ning X, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with

- documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *The Journal of Headache and Pain*; 22(1):68.
87. Ashina M, Cohen JM, Yang R, Ramirez-Campos V, Seminerio M, Lampl C (2019): Reduction in migraine days with aura with fremanezumab in patients with documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications in the focus study. *Journal of the Neurological Sciences*; 405:43-4.
 88. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. (2019): Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*; 394(10203):1030-40.
 89. Pazdera L, Cohen JM, Ning X, Campos VR, Yang R, Pozo-Rosich P (2021): Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. *Cephalalgia*; 41(10):1075-88.
 90. Spierings ELH, Kärppä M, Ning X, Cohen JM, Campos VR, Yang R, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab in patients with migraine and inadequate response to prior preventive treatment: subgroup analyses by country of a randomized, placebo-controlled trial. *J Headache Pain*; 22(1):26.
 91. Spierings ELH, Ning X, Ramirez Campos V, Cohen JM, Barash S, Buse DC (2021): Improvements in quality of life and work productivity with up to 6 months of fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine-preventive medications in the phase 3b FOCUS study. *Headache*; 61(9):1376-86.
 92. TEVA GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Fremanezumab (AJOVY®) Modul 4. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3085/2019-05-15_Modul4A_Fremanezumab.pdf.
 93. Allergan Inc. (2019): Study protocol - 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).
 94. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Auswertungen Komparator 1 (Atogepant vs. Erenumab).
 95. 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.
 96. 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.
 97. 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.
 98. 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.

99. 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.
100. 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.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Fremanezumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-462/2019-09-24_Wortprotokoll_Fremanezumab_D-460.pdf.
102. Allergan Pharmaceuticals International Limited (2018): Study protocol - 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).
103. Allergan Ltd (2018): Study protocol - 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).
104. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Auswertungen Komparator 2 (Atogepant vs. Fremanezumab).
105. AbbVie Inc. (2022): Statistical Analysis Plan for Study 3101-304-002 - 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).
106. Allergan Pharmaceuticals International Limited (2019): Statistical analysis plan - 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).
107. Allergan Inc. (2019): Statistical analysis plan - Amendment 1 - 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).
108. 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>.
109. Mitsikostas DD, Belesiotti I, Arvaniti C, Mitropoulou E, Deligianni C, Kasioti E, et al. (2017): Patients' preferences for headache acute and preventive treatment. *The Journal of Headache and Pain*; 18(1):102.
110. 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.
111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Eptinezumab (D-861). [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-872/2023-01-09_Wortprotokoll_Eptinezumab_D-861.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-110: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – RCT

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	1974 to 2024 December 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp migraine/	84132
2	migrain*.mp.	93658
3	1 or 2	93660
4	Atogepant.mp.	402
5	Aquipta*.mp.	3
6	AGN-241689.mp.	13
7	MK-8031.mp.	11
8	Qulipta*.mp.	24
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	403
10	random*.tw.	2157078
11	placebo*.mp.	551013
12	double-blind*.tw.	258680
13	10 or 11 or 12	2444127
14	3 AND 9 AND 13	184

²⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-111: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	December 13, 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp migraine/	6265
2	migrain*.mp.	14635
3	1 or 2	14655
4	Atogepant.mp.	119
5	Aquipta*.mp.	0
6	AGN-241689.mp.	5
7	MK-8031.mp.	3
8	Qulipta*.mp.	11
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	119
10	randomized controlled trial.pt.	118333
11	randomized.mp.	332591
12	placebo.mp.	67295
13	10 or 11 or 12	351888
14	3 AND 9 AND 13	48

²⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-112: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane – RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	November 24	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp migraine/	3957
2	migrain*.mp.	10301
3	1 or 2	10301
4	Atogepant.mp.	139
5	Aquipta*.mp.	0
6	AGN-241689.mp.	4
7	MK-8031.mp.	2
8	Qulipta*.mp.	1
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	139
10	3 AND 9	137

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Atogepant**

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der unter Anhang 4-A1 dargestellten Recherche und ist zur Vollständigkeit hier erneut aufgeführt.

Tabelle 4-113: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – indirekter Vergleich (Atogepant)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	1974 to 2024 December 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp migraine/	84132
2	migrain*.mp.	93658
3	1 or 2	93660
4	Atogepant.mp.	402
5	Aquipta*.mp.	3
6	AGN-241689.mp.	13
7	MK-8031.mp.	11
8	Qulipta*.mp.	24
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	403
10	random*.tw.	2157078
11	placebo*.mp.	551013
12	double-blind*.tw.	258680
13	10 or 11 or 12	2444127
14	3 AND 9 AND 13	184

³⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-114: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – indirekter Vergleich (Atogepant)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	December 13, 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp migraine/	6265
2	migrain*.mp.	14635
3	1 or 2	14655
4	Atogepant.mp.	119
5	Aquipta*.mp.	0
6	AGN-241689.mp.	5
7	MK-8031.mp.	3
8	Qulipta*.mp.	11
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	119
10	randomized controlled trial.pt.	118333
11	randomized.mp.	332591
12	placebo.mp.	67295
13	10 or 11 or 12	351888
14	3 AND 9 AND 13	48

³¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-115: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane – indirekter Vergleich (Atogepant)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	November 24	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp migraine/	3957
2	migrain*.mp.	10301
3	1 or 2	10301
4	Atogepant.mp.	139
5	Aquipta*.mp.	0
6	AGN-241689.mp.	4
7	MK-8031.mp.	2
8	Qulipta*.mp.	1
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	139
10	3 AND 9	137

Komparator 1 – Erenumab

Tabelle 4-116: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – indirekter Vergleich (Erenumab)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	1974 to 2024 December 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp erenumab/	1842
2	erenumab.mp.	1907
3	Aimovig.mp.	150
4	amg334.mp.	22
5	(amg adj "334").mp.	110
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	1944
7	random*.tw.	2157078
8	placebo*.mp.	551013
9	double-blind*.tw.	258680
10	7 OR 8 OR 9	2444127
11	6 AND 10	619
12	Limit 11 to "Conference Abstract"	274
13	11 NOT 12	345
14	Limit 13 to yr="2018 -Current"	317

³² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-117: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – indirekter Vergleich (Erenumab)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	December 13, 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	erenumab.mp.	631
2	Aimovig.mp.	37
3	amg334.mp.	10
4	(amg adj "334").mp.	16
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	637
6	randomized controlled trial.pt.	628436
7	randomized.mp.	1106796
8	placebo.mp.	262746
9	6 OR 7 OR 8	1180496
10	5 AND 9	188
11	Limit 10 to yr="2018 -Current"	179

³³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-118: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane – indirekter Vergleich (Erenumab)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	November 24	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	erenumab.mp.	364
2	Aimovig.mp.	8
3	amg334.mp.	14
4	(amg adj "334").mp.	59
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	379
6	Limit 5 to yr="2018 -Current"	304

Komparator 2 – Fremanezumab

Tabelle 4-119: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – indirekter Vergleich (Fremanezumab)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	1974 to 2024 December 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp fremanezumab/	1486
2	fremanezumab.mp.	1533
3	ajovy.mp.	105
4	TEV-48125.mp.	104
5	LBR-101.mp.	45
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	1587
7	random*.tw.	2157078
8	placebo*.mp.	551013
9	double-blind*.tw.	258680
10	7 OR 8 OR 9	2444127
11	6 AND 10	705
12	Limit 11 to „Conference Abstract“	440
13	11 NOT 12	265
14	Limit 13 to yr="2018 -Current"	238

³⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-120: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – indirekter Vergleich (Fremanezumab)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	December 13, 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	fremanezumab.mp.	414
2	ajovy.mp.	19
3	TEV-48125.mp.	21
4	LBR-101.mp.	7
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	422
6	randomized controlled trial.pt.	628436
7	randomized.mp.	1106796
8	placebo.mp.	262746
9	6 OR 7 OR 8	1180496
10	5 AND 9	144
11	limit 10 to yr="2018 -Current"	133

³⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-121: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane – indirekter Vergleich (Fremanezumab)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	November 24	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	fremanezumab.mp.	462
2	ajovy.mp.	10
3	TEV-48125.mp.	53
4	LBR-101.mp.	11
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	486
6	Limit 5 to yr="2018 -Current"	416

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Tabelle 4-122: Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	Aquipta OR Atogepant OR AGN-241689 OR MK-8031 OR Qulipta [Intervention/treatment] Migraine [Condition/disease] Limit Adult (18 – 64), Older adult (65+)
Treffer	23

Tabelle 4-123: Suchstrategie der Recherche im Studienregister WHO ICTRP – RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	(Aquipta OR Atogepant OR AGN-241689 OR MK-8031 OR Qulipta) AND (Migraine*)
Treffer	60 (26 Studien)

Tabelle 4-124: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	(Aquipta OR Atogepant OR AGN-241689 OR MK-8031 OR Qulipta) AND (Migraine*)
Treffer	3

Tabelle 4-125: Suchstrategie der Recherche im Studienregister CTIS – RCT

Studienregister	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	Aquipta, Atogepant, AGN-241689, MK-8031, Qulipta [Contain any of these terms] Migraine* [Contain all of these terms]
Treffer	5

Tabelle 4-126: Suchstrategie der Recherche im Studienregister AMIce – RCT

Studienregister	AMIce
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?accessid=pharmnetclinicaltrials_off
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	1) 3101-304-002 [Sponsor's protocol code no.] ODER 2019-003448-58 [EudraCT no.] ODER NCT04740827 [US NCT no.] 2) 3101-301-002 [Sponsor's protocol code no.] ODER NCT03777059 [US NCT no.] 3) 3101-303-002 [Sponsor's protocol code no.] ODER 2018-004337-32 [EudraCT no.] ODER NCT03855137 [US NCT no.]
Treffer	2
Die Suche erfolgte für die Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS separat.	

Tabelle 4-127: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EMA Clinical Data – RCT

Studienregister	EMA Clinical data
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	Atogepant [active substance]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Atogepant

Tabelle 4-128: Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT für indirekten Vergleich (Atogepant)

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	Aquipta OR Atogepant OR AGN-241689 OR MK-8031 OR Qulipta [Intervention/treatment] Migraine [Condition/disease] Limit Adult (18 – 64), Older adult (65+)
Treffer	23

Tabelle 4-129: Suchstrategie der Recherche im Studienregister WHO ICTRP – RCT für indirekten Vergleich (Atogepant)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	(Aquipta OR Atogepant OR AGN-241689 OR MK-8031 OR Qulipta) AND (Migraine*)
Treffer	60 (26 Studien)

Tabelle 4-130: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT für indirekten Vergleich (Atogepant)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	(Aiquipta OR Atogepant OR AGN-241689 OR MK-8031 OR Qulipta) AND (Migraine*)
Treffer	3

Tabelle 4-131: Suchstrategie der Recherche im Studienregister CTIS – RCT für indirekten Vergleich (Atogepant)

Studienregister	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	Aiquipta, Atogepant, AGN-241689, MK-8031, Qulipta [Contain any of these terms] Migraine* [Contain all of these terms]
Treffer	5

Tabelle 4-132: Suchstrategie der Recherche im Studienregister AMIce – RCT für indirekten Vergleich (Atogepant)

Studienregister	AMIce
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?accessid=pharmnetclinicaltrials_off
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	<ol style="list-style-type: none"> 1) 3101-304-002 [Sponsor's protocol code no.] ODER 2019-003448-58 [EudraCT no.] ODER NCT04740827 [US NCT no.] 2) 3101-301-002 [Sponsor's protocol code no.] ODER NCT03777059 [US NCT no.] 3) 3101-303-002 [Sponsor's protocol code no.] ODER 2018-004337-32 [EudraCT no.] ODER NCT03855137 [US NCT no.]
Treffer	2
Die Suche erfolgte für die Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS separat.	

Tabelle 4-133: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EMA Clinical Data – RCT für indirekten Vergleich (Atogepant)

Studienregister	EMA Clinical data
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	Atogepant [active substance]
Treffer	0

Komparator 1 – Erenumab

Tabelle 4-134: Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT für indirekten Vergleich (Erenumab)

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	Aimovig OR Erenumab OR amg334 OR amg-334 OR “amg 334” [Intervention/treatment] Migraine [Condition/disease] Limit Adult (18 – 64), Older adult (65+)
Treffer	56

Tabelle 4-135: Suchstrategie der Recherche im Studienregister WHO ICTRP – RCT für indirekten Vergleich (Erenumab)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	(Aimovig OR Erenumab OR amg334 OR amg-334 OR “amg 334”) AND (Migraine*)
Treffer	167 (64 Studien)

Tabelle 4-136: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT für indirekten Vergleich (Erenumab)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	(Aimovig OR Erenumab OR amg334 OR amg-334 OR “amg 334”) AND (Migraine*)
Treffer	13

Tabelle 4-137: Suchstrategie der Recherche im Studienregister CTIS – RCT für indirekten Vergleich (Erenumab)

Studienregister	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	Aimovig, Erenumab, amg334, amg-334, “amg 334” [Contain any of these terms] Migraine* [Contain all of these terms]
Treffer	2

Tabelle 4-138: Suchstrategie der Recherche im Studienregister AMIce – RCT für indirekten Vergleich (Erenumab)

Studienregister	AMIce
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?accessid=pharmnetclinicaltrials_off
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	CAMG334A2301 [Sponsor’s protocol code no.] ODER 2016-002211-18 [EudraCT no.] ODER NCT03096834 [US NCT no.]
Treffer	1

Tabelle 4-139: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EMA Clinical Data – RCT für indirekten Vergleich (Erenumab)

Studienregister	EMA Clinical data
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	Erenumab [active substance]
Treffer	0

Komparator 2 – Fremanezumab

Tabelle 4-140: Suchstrategie der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT für indirekten Vergleich (Fremanezumab)

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	Ajovy OR Fremanezumab OR TEV-48125 OR LBR-101 [Intervention/treatment] Migraine [Condition/disease] Limit Adult (18 – 64), Older adult (65+)
Treffer	29

Tabelle 4-141: Suchstrategie der Recherche im Studienregister WHO ICTRP – RCT für indirekten Vergleich (Fremanezumab)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	(Ajovy OR Fremanezumab OR TEV-48125 OR LBR-101) AND (Migraine*)
Treffer	88 (38 Studien)

Tabelle 4-142: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT für indirekten Vergleich (Fremanezumab)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	(Ajoyv OR Fremanezumab OR TEV-48125 OR LBR-101) AND (Migraine*)
Treffer	12

Tabelle 4-143: Suchstrategie der Recherche im Studienregister CTIS – RCT für indirekten Vergleich (Fremanezumab)

Studienregister	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	Ajoyv, Fremanezumab, TEV-48125, LBR-101 [Contain any of these terms] Migraine* [Contain all of these terms]
Treffer	2

Tabelle 4-144: Suchstrategie der Recherche im Studienregister AMIce – RCT für indirekten Vergleich (Fremanezumab)

Studienregister	AMIce
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?accessid=pharmnetclinicaltrials_off
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	TV48125-CNS-30068 [Sponsor's protocol code no.] ODER 2017-002441-30 [EudraCT no.] ODER NCT03308968 [US NCT no.]
Treffer	1

Tabelle 4-145: Suchstrategie der Recherche im Studienregister EMA Clinical Data – RCT für indirekten Vergleich (Fremanezumab)

Studienregister	EMA Clinical data
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu/
Datum der Suche	17.12.2024
Suchstrategie	Fremanezumab [active substance]
Treffer	0

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-146: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
Nicht zutreffend. Es wurden keine Volltexte gesichtet.		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Atogepant

Tabelle 4-147: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
1	Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, Lanteri-Minet M, Sacco S, Nežádal T, et al. (2024): Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. <i>The Lancet Neurology</i> ; 23(4):382-92.	A1
2	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. <i>Cephalalgia</i> ; 42(1):3-11.	A1
3	Lipton RB, Nahas SJ, Pozo-Rosich P, Bilchik T, McAllister P, Finnegan M, et al. (2024): Sustained response to atogepant in episodic migraine: post hoc analyses of a 12-week randomized trial and a 52-week long-term safety trial. <i>J Headache Pain</i> ; 25(1):83.	A1
4	Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, et al. (2023): Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> ; 402(10404):775-85.	A1
5	Klein BC, Miceli R, Severt L, McAllister P, Mechtler L, McVige J, et al. (2023): Safety and tolerability results of atogepant for the preventive treatment of	A1

	episodic migraine from a 40-week, open-label multicenter extension of the phase 3 ADVANCE trial. Cephalalgia; 43(1):3331024221128250.	
6	Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, et al. (2021): Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. N Engl J Med; 385(8):695-706.	A1
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung		

Komparator 1 – Erenumab

Tabelle 4-148: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
1	Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, et al. (2018): Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia; 38(10):1611-21.	A7
2	Ashina M, Tepper SJ, Brandes JL, Reuter U, Boudreau GP, Weatherall M, et al. (2022): Long-term efficacy and safety of erenumab in patients with chronic migraine in whom prior preventive treatments had failed: A subgroup analysis. Headache; 62(5):624-33.	A4
3	Basedau H, Peng KP, Schellong M, May A (2024): Double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate erenumab-specific central effects: an fMRI study. J Headache Pain; 25(1):5.	A4
4	Brandes JL, Diener HC, Dolezil D, Freeman MC, McAllister PJ, Winner P, et al. (2020): The spectrum of response to erenumab in patients with chronic migraine and subgroup analysis of patients achieving $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, and 100% response. Cephalalgia; 40(1):28-38.	A1
5	Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, Reuter U, Tepper SJ, Zhang F, et al. (2018): Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. Cephalalgia; 38(10):1622-31.	A1
6	Chowdhury D, Chaudhuri JR, Ghosh P, Kulkarni R, Singh S, Thakur S, et al. (2022): Efficacy and Tolerability of Erenumab for Prevention of Episodic Migraine in India. Ann Indian Acad Neurol; 25(3):433-40.	A1
7	Di Tanna GL, Porter JK, Lipton RB, Hatswell AJ, Sapra S, Villa G (2019): Longitudinal assessment of utilities in patients with migraine: an analysis of erenumab randomized controlled trials. Health Qual Life Outcomes; 17(1):171.	A5
8	Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. (2018): ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. Cephalalgia; 38(6):1026-37.	A1
9	Dodick DW, Blumenfeld AM, Halker Singh RB, Williams R, Zhang F, Chen PW, et al. (2023): Post hoc analysis of clinical trial data and pharmacokinetic data to	A4

	assess wearing-off of erenumab within monthly treatment cycle. Headache; 63(2):233-42.	
10	Dodick DW, Tepper SJ, Ailani J, Pannacciulli N, Navetta MS, Loop B, et al. (2021): Risk of hypertension in erenumab-treated patients with migraine: Analyses of clinical trial and postmarketing data. Headache; 61(9):1411-20.	A5
11	Ferrari MD, Reuter U, Goadsby PJ, Paiva da Silva Lima G, Mondal S, Wen S, et al. (2022): Two-year efficacy and safety of erenumab in participants with episodic migraine and 2-4 prior preventive treatment failures: results from the LIBERTY study. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 93(3):254-62.	A1
12	Filippi M, Messina R, Bartezaghi M, Cetta I, Colombo B, Grazi L, et al. (2023): The effect of erenumab on brain network function in episodic migraine patients: a randomized, placebo-controlled clinical trial (RESET BRAIN). J Neurol; 270(11):5600-12.	A4
13	Goadsby PJ, Paemeleire K, Broessner G, Brandes J, Klatt J, Zhang F, et al. (2019): Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia; 39(7):817-26.	A1
14	Goadsby PJ, Reuter U, Lanteri-Minet M, Paiva da Silva Lima G, Hours-Zesiger P, Fernandes C, et al. (2021): Long-term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. Neurology; 96(22):e2724-e35.	A1
15	Hirata K, Sakai F, Takeshima T, Imai N, Matsumori Y, Yoshida R, et al. (2021): Efficacy and safety of erenumab in Japanese migraine patients with prior preventive treatment failure or concomitant preventive treatment: subgroup analyses of a phase 3, randomized trial. J Headache Pain; 22(1):110.	A1
16	Lanteri-Minet M, Fabre R, Martin C, Pradat K, Alchaar A, Bozzolo E, et al. (2023): One-year prospective real-world assessment of effectiveness and safety of erenumab in migraine prevention: results of the French FHU INOVRAIN registry study. The Journal of Headache and Pain; 24(1):152.	A5
17	Lanteri-Minet M, Goadsby PJ, Reuter U, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. (2021): Effect of erenumab on functional outcomes in patients with episodic migraine in whom 2-4 preventives were not useful: results from the LIBERTY study. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 92(5):466-72.	A1
18	McAllister PJ, Turner I, Reuter U, Wang A, Scanlon J, Klatt J, et al. (2021): Timing and durability of response to erenumab in patients with episodic migraine. Headache; 61(10):1553-61.	A1
19	Raffaelli B, Mussetto V, Israel H, Neeb L, Reuter U (2019): Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. J Headache Pain; 20(1):66.	A5
20	Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. (2018): Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. The Lancet; 392(10161):2280-7.	A1
21	Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, Hirata K, Cheng S, Numachi Y, et al. (2021): Long-term efficacy and safety during open-label erenumab treatment in Japanese patients with episodic migraine. Headache; 61(4):653-61.	A1
22	Schwedt T, Reuter U, Tepper S, Ashina M, Kudrow D, Broessner G, et al. (2018): Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. J Headache Pain; 19(1):92.	A1
23	Takeshima T, Sakai F, Hirata K, Imai N, Matsumori Y, Yoshida R, et al. (2021): Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: Efficacy and	A1

	safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Headache</i> ; 61(6):927-35.	
24	Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein SD, et al. (2020): Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. <i>Cephalalgia</i> ; 40(6):543-53.	A1
25	Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, et al. (2021): Reduction in acute migraine-specific and non-specific medication use in patients treated with erenumab: post-hoc analyses of episodic and chronic migraine clinical trials. <i>J Headache Pain</i> ; 22(1):81.	A1
26	Tepper SJ, Lucas S, Ashina M, Schwedt TJ, Ailani J, Scanlon J, et al. (2021): Timing and durability of response to erenumab in patients with chronic migraine. <i>Headache</i> ; 61(8):1255-63.	A1
27	Wang SJ, Kim BK, Wang H, Zhou J, Wan Q, Yu T, et al. (2024): Effect of erenumab on the reversion from chronic migraine to episodic migraine in an Asian population: A post hoc analysis of the DRAGON study. <i>Headache</i> ;	A1
28	Wang X, He Q, Wen D, Ma L, You C (2022): Efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: evidences from direct and indirect comparisons. <i>Neurol Sci</i> ; 43(4):2751-8.	A7
29	Yu S, Kim BK, Wang H, Zhou J, Wan Q, Yu T, et al. (2022): A phase 3, randomised, placebo-controlled study of erenumab for the prevention of chronic migraine in patients from Asia: the DRAGON study. <i>J Headache Pain</i> ; 23(1):146.	A1
30	Broessner G, Reuter U, Bonner JH, Dodick DW, Hallström Y, Picard H, et al. (2020): The Spectrum of Response to Erenumab in Patients With Episodic Migraine and Subgroup Analysis of Patients Achieving $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, and 100% Response. <i>Headache</i> ; 60(9):2026-40.	A1
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung		

Komparator 2 – Fremanezumab

Tabelle 4-149: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
1	Ashina M, Cohen JM, Galic M, Campos VR, Barash S, Ning X, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. <i>The Journal of Headache and Pain</i> ; 22(1):68.	A1
2	Ashina M, Cohen JM, Yang R, Ramirez-Campos V, Seminerio M, Lampl C (2019): Reduction in migraine days with aura with fremanezumab in patients with documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications in the focus study. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> ; 405:43-4.	A7

3	Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. (2019): Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. <i>Lancet</i> ; 394(10203):1030-40.	A1
4	Fiedler-Kelly J, Passarell J, Ludwig E, Levi M, Cohen-Barak O (2020): Effect of Fremanezumab Monthly and Quarterly Doses on Efficacy Responses. <i>Headache</i> ; 60(7):1376-91.	A1
5	Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R, et al. (2020): Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. <i>Neurology</i> ; 95(18):e2487-e99.	A1
6	Imai N, Isogai Y, Shibasaki Y, Nakai M, Ishida M, Ning X, et al. (2023): Effects of Fremanezumab on Medication Overuse in Japanese Chronic Migraine Patients: Post Hoc Analysis of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Neurol Ther</i> ; 12(6):1981-91.	A1
7	Lipton RB, Cohen JM, Bibeau K, Galic M, Seminerio MJ, Ramirez Campos V, et al. (2020): Reversion From Chronic Migraine to Episodic Migraine in Patients Treated With Fremanezumab: Post Hoc Analysis From HALO CM Study. <i>Headache: The Journal of Head and Face Pain</i> ; 60(10):2444-53.	A1
8	Lipton RB, Cohen JM, Gandhi SK, Yang R, Yeung PP, Buse DC (2020): Effect of fremanezumab on quality of life and productivity in patients with chronic migraine. <i>Neurology</i> ; 95(7):e878-e88.	A1
9	MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM, Cohen JM, Barash S, Campos VR, Galic M, et al. (2021): Impact of age and sex on the efficacy of fremanezumab in patients with difficult-to-treat migraine: results of the randomized, placebo-controlled, phase 3b FOCUS study. <i>J Headache Pain</i> ; 22(1):152.	A1
10	Matsumori Y, Ishida M, Iba K, Kim BK, Ning X, Nakai M, et al. (2023): Improved quality of life with fremanezumab in Japanese and Korean patients with episodic and chronic migraine: Results of two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trials. <i>Headache</i> ; 63(9):1304-13.	A1
11	Matza LS, Deger KA, Vo P, Maniyar F, Goadsby PJ (2019): Health state utilities associated with attributes of migraine preventive treatments based on patient and general population preferences. <i>Qual Life Res</i> ; 28(9):2359-72.	A4
12	Nahas SJ, Naegel S, Cohen JM, Ning X, Janka L, Campos VR, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged ≥ 60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. <i>J Headache Pain</i> ; 22(1):141.	A1
13	Pazdera L, Cohen JM, Ning X, Campos VR, Yang R, Pozo-Rosich P (2021): Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. <i>Cephalalgia</i> ; 41(10):1075-88.	A1
14	Saigoh K, Takeshima T, Nakai M, Shibasaki Y, Ishida M, Ning X, et al. (2023): Fremanezumab for Episodic Migraine Prevention in Japanese Patients: Subgroup Analysis from Two International Trials. <i>J Pain Res</i> ; 16:1673-82.	A1
15	Saigoh K, Takeshima T, Nakai M, Shibasaki Y, Ishida M, Ning X, et al. (2023): Fremanezumab for Chronic Migraine Prevention in Japanese Patients: Subgroup Analysis from Two International Trials. <i>J Pain Res</i> ; 16:1311-9.	A5
16	Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Igarashi H, Hirata K, Takeshima T, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. <i>Headache</i> ; 61(7):1092-101.	A1

17	Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Tatsuoka Y, Imai N, Ning X, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. <i>Headache</i> ; 61(7):1102-11.	A1
18	Sakai F, Suzuki N, Ning X, Ishida M, Usuki C, Iba K, et al. (2021): Long-Term Safety and Tolerability of Fremanezumab for Migraine Preventive Treatment in Japanese Outpatients: A Multicenter, Randomized, Open-Label Study. <i>Drug Saf</i> ; 44(12):1355-64.	A1
19	Silberstein SD, Cohen JM, Yang R, Gandhi SK, Du E, Jann AE, et al. (2021): Treatment benefit among migraine patients taking fremanezumab: results from a post hoc responder analysis of two placebo-controlled trials. <i>The Journal of Headache and Pain</i> ; 22(1):2.	A1
20	Spierings ELH, Kärppä M, Ning X, Cohen JM, Campos VR, Yang R, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab in patients with migraine and inadequate response to prior preventive treatment: subgroup analyses by country of a randomized, placebo-controlled trial. <i>J Headache Pain</i> ; 22(1):26.	A1
21	Spierings ELH, Ning X, Ramirez Campos V, Cohen JM, Barash S, Buse DC (2021): Improvements in quality of life and work productivity with up to 6 months of fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine-preventive medications in the phase 3b FOCUS study. <i>Headache</i> ; 61(9):1376-86.	A1
22	VanderPluym J, Dodick DW, Lipton RB, Ma Y, Loupe PS, Bigal ME (2018): Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. <i>Neurology</i> ; 91(12):e1152-e65.	A4
23	Winner PK, Spierings ELH, Yeung PP, Aycardi E, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, et al. (2019): Early Onset of Efficacy With Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. <i>Headache</i> ; 59(10):1743-52.	A1
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung		

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Atogepant

Die Ergebnisse der Studienregisterrecherche nach Studien mit Atogepant inklusive Ausschlussgründen sind in Tabelle 4-150, Tabelle 4-151 und Tabelle 4-152 dargestellt.

Tabelle 4-150: Clinicaltrials.gov – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Atogepant

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1	NCT06414044	STudio Osservazionale Sull'Efficacia, Sicurezza e tollerabilità di Atogepant in Pazienti Real Life Affetti da Emicrania in Italia (Studio STAR) - WHO ICTRP	A3
2	NCT06241313	Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multiple-Attack Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and the Consistency of Effect of Atogepant for the Acute Treatment of Migraine (ECLIPSE) - WHO ICTRP	A3
3	NCT06212661	Migraine Medication Effects on Urinary Symptoms - WHO ICTRP	A4
4	NCT06136442	Atogepant in Real Life in Italy - WHO ICTRP	A3
5	NCT06603558	Post-Marketing Study to Assess the Safety and Effectiveness of Oral Atogepant in Korean Adult Participants for the Prevention of Chronic or Episodic Migraine	A3
6	NCT05861427	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 - WHO ICTRP	A3
7	NCT05827887	ProspeCtive Observational Real-world Study of uBRogepant and Atogepant in Israel (COBRA) - WHO ICTRP	A3
8	NCT05748483	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Trial With Open-Label Safety Extension to Evaluate the Tolerability, Safety, and Efficacy of	A3

		Atogepant Versus Topiramate in Subjects Requiring Preventive Treatment of Migraine (TEMPLE) - WHO ICTRP	
9	NCT06543914	Observational Study of Oral Atogepant to Evaluate Real-World Effectiveness in Adult Participants With Migraine	A3
10	NCT04437433	A Study Evaluating Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Participants With Chronic or Episodic Migraine	A3
11	NCT05653986	A Prospective, Observational Diary Study to Evaluate the Real-World Effectiveness of the Acute Treatment of Migraine With Ubrogepant, When Used in Combination With Atogepant for Prevention - WHO ICTRP	A2
12	NCT05264129	A Phase 4, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Concomitant Use of Ubrogepant for the Acute Treatment of Migraine in Subjects Taking Atogepant for the Preventive Treatment of Episodic Migraine - WHO ICTRP	A2
13	NCT05216263	A Phase 3 Multicenter 24-Week Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Atogepant When Added to OnabotulinumtoxinA (BOTOX) for the Preventive Treatment of Chronic Migraine - WHO ICTRP	A2
14	NCT05158894	The Ubrelyv and Qulipta Pregnancy Exposure Registry (EMPRESS): An Observational Prospective Study to Assess the Safety of Ubrelyv (Ubrogepant) and Qulipta (Atogepant) During Pregnancy - WHO ICTRP	A1
15	NCT04740827	Atogepant for Prophylaxis of Migraine in Participants Who Failed Previous Oral Prophylactic Treatments.	A3
16	NCT04829747	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 - WHO ICTRP	A3
17	NCT04818515	A Phase 1b, Open-label, Fixed-sequence, Safety, Tolerability and Drug-drug Interaction Study Between Atogepant and Ubrogepant in Participants With a History of Migraine - WHO ICTRP	A3
18	NCT04686136	A Phase 3, Multicenter, Open-Label 156-Week Extension Study To Evaluate The Long-Term Safety And Tolerability Of Oral Atogepant For The Prevention Of Migraine In Participants With Chronic Or Episodic Migraine - WHO ICTRP	A3
19	NCT03939312	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 - WHO ICTRP	A3
20	NCT03855137	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) - WHO ICTRP	A3
21	NCT03777059	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the	A3

		Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine (Advance) - WHO ICTRP	
22	NCT03700320	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. - WHO ICTRP	A3
23	NCT02848326	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 - WHO ICTRP	A3
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung			

Tabelle 4-151: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Atogepant

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1	2018-004337-32	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) - EU-CTR	A3
2	2019-003448-58	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) - EU-CTR	A3
3	2020-002470-27	A Phase 3, Multicenter, Open-Label 156-Week Extension Study To Evaluate The Long-Term Safety And Tolerability Of Oral Atogepant For The Prevention Of Migraine In Participants With Chronic Or Episodic Migraine - EU-CTR	A3
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung			

Tabelle 4-152: WHO ICTRP– Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Atogepant

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1	NCT06414044	STudio Osservazionale Sull'Efficacia, Sicurezza e tollerabilità di Atogepant in Pazienti Real Life Affetti da Emicrania in Italia (Studio STAR) - WHO ICTRP	A3
2	NCT06241313	Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multiple-Attack Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and the Consistency of Effect of Atogepant for the Acute Treatment of Migraine (ECLIPSE) - WHO ICTRP	A3
3	NCT06212661	Migraine Medication Effects on Urinary Symptoms - WHO ICTRP	A4
4	NCT06136442	Atogepant in Real Life in Italy - WHO ICTRP	A3
5	NCT06543914	A ProspeCtive ObseRvatioNal Study of Atogepant Effectiveness in Routine Clinical Practice	A3
6	NCT05861427	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 - WHO ICTRP	A3
7	NCT05827887	ProspeCtive Observational Real-world Study of uBRogepant and Atogepant in Israel (COBRA) - WHO ICTRP	A3
8	NCT05748483	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Trial With Open-Label Safety Extension to Evaluate the Tolerability, Safety, and Efficacy of Atogepant Versus Topiramate in Subjects Requiring Preventive Treatment of Migraine (TEMPLE) - WHO ICTRP	A3
9	NCT05711394	A Phase 3, Multicenter, 12-Week, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Atogepant for the Preventive Treatment of Episodic Migraine in Pediatric Subjects 6-17 Years of Age. - WHO ICTRP	A1
10	NCT05707949	A Multicenter, Open-label, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of Atogepant in Pediatric Subjects 6 to 17 Years of Age With Episodic Migraine - WHO ICTRP	A1
11	NCT05653986	A Prospective, Observational Diary Study to Evaluate the Real-World Effectiveness of the Acute Treatment of Migraine With Ubrogapant, When Used in Combination With Atogepant for Prevention - WHO ICTRP	A2
12	NCT05264129	A Phase 4, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Concomitant Use of Ubrogapant for the Acute Treatment of Migraine in Subjects Taking Atogepant for the Preventive Treatment of Episodic Migraine - WHO ICTRP	A2

13	NCT05216263	A Phase 3 Multicenter 24-Week Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Atogepant When Added to OnabotulinumtoxinA (BOTOX) for the Preventive Treatment of Chronic Migraine - WHO ICTRP	A2
14	NCT05158894	The Ubrelvy and Qulipta Pregnancy Exposure Registry (EMPRESS): An Observational Prospective Study to Assess the Safety of Ubrelvy (Ubrogepant) and Qulipta (Atogepant) During Pregnancy - WHO ICTRP	A1
15	NCT04961671	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallelist Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine (Progress) - WHO ICTRP	A3
16	NCT06603558	Post-marketing Surveillance Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Atogepant for the Prevention of Migraine in Korean Adult Patients	A3
17	NCT04829747	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 - WHO ICTRP	A3
18	NCT04818515	A Phase 1b, Open-label, Fixed-sequence, Safety, Tolerability and Drug-drug Interaction Study Between Atogepant and Ubrogepant in Participants With a History of Migraine - WHO ICTRP	A3
19	NCT04686136	A Phase 3, Multicenter, Open-Label 156-Week Extension Study To Evaluate The Long-Term Safety And Tolerability Of Oral Atogepant For The Prevention Of Migraine In Participants With Chronic Or Episodic Migraine - WHO ICTRP	A3
20	JPRN-jRCT2080225228	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 - WHO ICTRP	A3
21	JPRN-jRCT2080225075	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) - WHO ICTRP	A3
22	NCT03939312	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 - WHO ICTRP	A3
23	NCT03855137	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) - WHO ICTRP	A3
24	NCT03777059	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for	A3

		the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine (Advance) - WHO ICTRP	
25	NCT03700320	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. - WHO ICTRP	A3
26	NCT02848326	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 - WHO ICTRP	A3
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Atogepant

Die Ergebnisse der Studienregisterrecherche nach Studien mit Atogepant inklusive Ausschlussgründen sind in Tabelle 4-153, Tabelle 4-154 und Tabelle 4-155 dargestellt.

Tabelle 4-153: Clinicaltrials.gov – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Atogepant

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1	NCT02848326	Efficacy, Safety, and Tolerability of Multiple Dosing Regimens of Oral Atogepant (AGN-241689) in Episodic Migraine Prevention	A1
2	NCT06603558	Post-Marketing Study to Assess the Safety and Effectiveness of Oral Atogepant in Korean Adult Participants for the Prevention of Chronic or Episodic Migraine	A3
3	NCT06241313	Study of Oral Atogepant Tablets to Assess Safety and Efficacy in Adult Participants With Migraine	A1
4	NCT04829747	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	A3
5	NCT05861427	Study of Oral Atogepant Tablets to Assess Change in Disease Activity in Adult Japanese Participants With Episodic Migraine	A1
6	NCT05216263	Study of Oral Atogepant When Added to OnabotulinumtoxinA (BOTOX) to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity in Adult Participants With Chronic Migraine	A2

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

7	NCT05748483	Comparative Study of Oral Atogepant Versus Oral Topiramate to Assess Adverse Events in Adult Participants With Migraine	A3
8	NCT05264129	Study to Assess Adverse Events When Ubrogapant Tablets in Combination With Atogepant Tablets Are Used to Treat Adult Participants With Migraine	A1
9	NCT06543914	Observational Study of Oral Atogepant to Evaluate Real-World Effectiveness in Adult Participants With Migraine	A3
10	NCT05158894	Observational Study to Assess Adverse Events When Adult Female Participants Are Treated With Ubrelvy (Ubrogapant) or Qulipta (Atogepant) During Pregnancy	A1
11	NCT03939312	Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine	A3
12	NCT05827887	An Observational Study to Assess Ubrogapant Tablets and Atogepant Tablets to Treat Migraine in Adult Participants	A5
13	NCT05653986	An Observational Study to Assess Change in Disease Activity When Ubrogapant Tablets Are Combined With Atogepant Tablets to Treat Migraine in Adult Participants	A5
14	NCT04818515	Study To Assess Adverse Events and Drug to Drug Interaction of Oral Tablet Atogepant and Ubrogapant in Adult Participants With a History of Migraine	A3
15	NCT06136442	Atogepant in Real Life in Italy (GIANT)	A5
16	NCT04437433	A Study Evaluating Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Participants With Chronic or Episodic Migraine	A3
17	NCT04686136	A Long-Term Safety and Tolerability Extension Study Evaluating Atogepant for the Prevention of Chronic or Episodic Migraine	A3
18	NCT06414044	Italian Real-life observational Study on the effectiveness, safety and tolerability of Atogepant in Migraine Patients	A2
19	NCT06212661	Migraine Medication Effects on Urinary Symptoms	A1
20	NCT03700320	Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Treatment With Atogepant 60 mg Daily for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine	A1
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung			

Tabelle 4-154: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Atogepant

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1	2020-002470-27	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 Participants with Chronic or Episodic Migraine- EU-CTR	A1
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung			

Tabelle 4-155: WHO ICTRP– Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Atogepant

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1	NCT06603558	Post-marketing Surveillance Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Atogepant for the Prevention of Migraine in Korean Adult Patients	A3
2	NCT06543914	A Prospective Observational Study of Atogepant Effectiveness in Routine Clinical Practice	A3
3	NCT06414044	Studio Osservazionale Sull'Efficacia, Sicurezza e tollerabilità di Atogepant in Pazienti Real Life Affetti da Emicrania in Italia (Studio STAR)	A2
4	NCT06212661	Migraine Medication Effects on Urinary Symptoms	A1
5	CTIS2023-506029-12-00	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Attack Study with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and the Consistency of Effect of Atogepant for the Acute Treatment of Migraine (ECLIPSE) - M24-305	A1
6	NCT06136442	Atogepant in Real Life in Italy	A5
7	NCT05861427	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	A1
8	NCT05827887	Prospective Observational Real-world Study of ubRogepant and Atogepant in Israel (COBRA)	A5
9	NCT05748483	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Trial With Open-Label Safety Extension to Evaluate the Tolerability, Safety, and Efficacy of Atogepant Versus Topiramate in Subjects Requiring Preventive Treatment of Migraine (TEMPLE)	A3

10	NCT05711394	A Phase 3, Multicenter, 12-Week, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Atogepant for the Preventive Treatment of Episodic Migraine in Pediatric Subjects 6-17 Years of Age.	A1
11	NCT05707949	A Multicenter, Open-label, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Atogepant in Pediatric Subjects 6 to 17 Years of Age With Migraine	A1
12	NCT05653986	A Prospective, Observational Diary Study to Evaluate the Real-World Effectiveness of the Acute Treatment of Migraine With Ubrogepant, When Used in Combination With Atogepant for Prevention	A5
13	NCT05264129	A Phase 4, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Concomitant Use of Ubrogepant for the Acute Treatment of Migraine in Subjects Taking Atogepant for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	A1
14	NCT05216263	A Phase 3 Multicenter 24-Week Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Atogepant When Added to OnabotulinumtoxinA (BOTOX) for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	A2
15	NCT05158894	The Ubrelyv and Qulipta Pregnancy Exposure Registry (EMPRESS): An Observational Prospective Study to Assess the Safety of Ubrelyv (Ubrogepant) and Qulipta (Atogepant) During Pregnancy	A1
16	NCT03939312	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	A1
17	NCT04829747	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	A1
18	NCT04818515	A Phase 1b, Open-label, Fixed-sequence, Safety, Tolerability and Drug-drug Interaction Study Between Atogepant and Ubrogepant in Participants With a History of Migraine	A2
19	NCT04686136	A Phase 3, Multicenter, Open-Label 156-Week Extension Study To Evaluate The Long-Term Safety And Tolerability Of Oral Atogepant For The Prevention Of Migraine In Participants With Chronic Or Episodic Migraine	A3
20	JPRN-jRCT2080225228	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	A1
21	NCT03700320	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.	A1

22	NCT02848326	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	A1
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung			

Komparator 1 – Erenumab

Die Ergebnisse der Studienregisterrecherche nach Studien mit Erenumab inklusive Ausschlussgründen sind in Tabelle 4-156, Tabelle 4-157 und Tabelle 4-158 dargestellt.

Tabelle 4-156: Clinicaltrials.gov – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Erenumab

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1	NCT03333109	Study of Efficacy and Safety of AMG 334 in Adult Episodic Migraine Patients	A1
2	NCT01723514	Ascending Multiple-Doses of Erenumab (AMG 334) in Healthy Adults and in Migraine Patients	A1
3	NCT03927144	Study of Sustained Benefit of AMG334 in Adult Episodic Migraine Patients	A3
4	NCT04825678	A Study to Evaluate Treatment Satisfaction With Erenumab in Participants With Migraine	A3
5	NCT02630459	A Safety and Efficacy Study to Evaluate AMG 334 in Migraine Prevention	A1
6	NCT01952574	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Migraine Prevention	A1
7	NCT04084314	Assessment of Prolonged Safety and tOLerability of in Migraine Patients in a Long-term OpEN-label Study	A1
8	NCT03867201	Study of Efficacy and Safety of Erenumab in Adult Chronic Migraine Patients	A1
9	NCT02456740	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Migraine Prevention	A1
10	NCT02483585	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) Compared to Placebo in Migraine Prevention	A1
11	NCT04114630	Study of Quality of Life in Subjects With Chronic or High-frequency Episodic Migraine and Associated Comorbidities Treated With Erenumab	A1
12	NCT01688739	Ascending Single Doses of Erenumab (AMG 334) in Healthy Adults and Migraine Patients	A1

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

13	NCT03812224	A Controlled Trial of Erenumab in Migraine Prevention	A1
14	NCT02174861	A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention.	A3
15	NCT02792517	Erenumab (AMG 334) Plus Combined Oral Contraceptive Drug Interaction Study in Healthy Females	A1
16	NCT02066415	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention	A1
17	NCT03828539	Head-to-head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients With Episodic and Chronic Migraine	A3
18	NCT03096834	A Study Evaluating the Effectiveness of AMG 334 Injection in Preventing Migraines in Adults Having Failed Other Therapies	A1
19	NCT03977649	A Functional MRI Study on Erenumab Treatment Effects in Episodic Migraine Patients	A1
20	NCT05177406	Healthcare Costs and Resource Utilization in Aimovig Migraine Patients: a Retrospective Study Using United States Claims Data	A1
21	NCT02542605	To Evaluate the Blockade of CGRP in Preventing PACAP-38 Induced Migraine-like Attacks With AMG 334 in Migraine Patients	A1
22	NCT06150781	Aimovig Pregnancy Exposure Registry	A1
23	NCT04465357	Efficacy of Erenumab on Functional Impact of Migraine	A3
24	NCT03773562	Imaging the Migraine Brain Pre- and Post-Erenumab	A1
25	NCT04265755	Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response	A3
26	NCT05375097	Real-world Impact of Erenumab on Sick-leaves, Health Care Resource Use and Comorbidities.	A1
27	NCT03912337	Effect of Erenumab-aooe on Disability and Work Productivity in Employed Subjects With Episodic Migraine	A1
28	NCT04603976	Registry for Migraine - Clinical Core	A3
29	NCT04674020	Registry for Migraine - Structural and Functional MRI Before and After Erenumab Treatment	A1
30	NCT05052008	Management of Migraine Using Erenumab and Traditional Therapy at the Time of COVID-19	A1
31	NCT04361721	Neurophysiological, Biomolecular and Psychological Aspects of Erenumab Treatment in Chronic Migraine	A3
32	NCT06237062	Migraine Survey in Gulf Region	A3
33	NCT03971071	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Adults With Medication Overuse Headache	A1
34	NCT04252742	Erenumab - Comprehensive Assessment of Efficacy in (High-Frequency) Episodic Migraine	A1

35	NCT04294147	A Study of Gastrointestinal Emptying Time in Adult Participants With Migraine Before and After Start of a mAb CGRP Antagonist	A3
36	NCT04179474	Safety, Tolerability and Drug- Drug Interaction Study of Ubrogapant With Erenumab or Galcanezumab in Participants With Migraine	A2
37	NCT04920331	Study of Intravenous Erenumab in Patients With Status Migrainosus	A1
38	NCT05281770	Monoclonal CGRP Antibodies for Migraine Prevention - a Nationwide Real Life Study	A3
39	NCT04592952	Hypersensitivity to CGRP as a Predictive Biomarker of Migraine Prevention With Erenumab	A3
40	NCT04628429	CGRP Inhibition, Autonomic Function, and Migraine	A3
41	NCT04152434	Treatment of Chronic Migraine With Erenumab Alone or as an Add on Therapy	A3
42	NCT05442008	Predictive Role of MIDAS Reduction at 3 Months for Erenumab Treatment	A3
43	NCT04452929	The Effect of Anti-calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) Receptor Antibodies on the Headache Inducing Properties of CGRP and Cilostazol in Migraine Patients	A1
44	NCT05284019	Real World Effectiveness of Eptinezumab in Participants With Migraine	A3
45	NCT04659226	MicroRNA Profile and Erenumab Treatment	A1
46	NCT06212661	Migraine Medication Effects on Urinary Symptoms	A3
47	NCT05889442	Effect of Levromakalim in Individuals With Migraine Pretreated With Erenumab	A2
48	NCT05889455	Effect of Sildenafil in Individuals With Migraine Pretreated With Erenumab	A2
49	NCT06085144	Emgality for Migraine in Breastmilk	A1
50	NCT04547179	Medicinal vs. Orthotic Comparison for Migraine Prevention: A Double-Blind Study	A1
51	NCT04417361	Galcanezumab for Vestibular Migraine	A1
52	NCT04271202	Novel Insight Into Migraine Pathophysiology and Galcanezumab Mechanisms of Action	A1
53	NCT06459648	Study for Prevent Chronification Migraine Through Prediction of Response to Treatment With Anti-CGRP Antibodies	A3
54	NCT04788667	Effectiveness of a Health Education Programme for Prevention of Chronic Migraine: A Randomized Clinical Trial	A3
55	NCT04461795	Efficacy of AJOVY (Fremanezumab-vfrm) on Interictal Migraine Related Burden	A1

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

56	NCT05232942	Monoclonal Antibody Duration of REsponse in MIgraine After Treatment Interruption	A1
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung			

Tabelle 4-157: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Erenumab

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1	2017-002399-23	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to < 12 Years) and Adolescents (12 to < 18 Years) With Chronic Migraine (OASIS PEDIATRIC [CM]) - EU-CTR	A1
2	2018-003342-16	A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Adults With Chronic Migraine and Medication Overuse Headache	A1
3	2017-002397-39	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to < 12 Years) and Adolescents (12 to < 18 Years) With Episodic Migraine (OASIS PEDIATRIC [EM]) - EU-CTR	A1
4	2019-003646-33	Comprehensive Assessment of Erenumab Efficacy in Subjects With High Frequency Episodic Migraine With at Least 1 Previously Failed Preventive Treatment: a Global, Double-blind, Placebo-controlled Phase 4 Study. - EU-CTR	A7
5	2016-002211-18	A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY) - EU-CTR	A1
6	2018-000923-15	A Phase I, Randomized, Open-label, Multiple-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 334 in Children and Adolescents With Migraine	A1
7	2012-005331-90	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	A1
8	2019-002331-28	Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response, a Phase 4 Investigational Open-label Study (INTERROGATE)	A1
9	2013-001707-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention	A3

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

10	2014-004464-38	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	A3
11	2014-004463-20	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	A3
12	2013-005311-27	An Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 334	A3
13	2015-002322-40	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of AMG 334 on Exercise Time During a Treadmill Test in Subjects With Stable Angina	A1
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung			

Tabelle 4-158: WHO ICTRP– Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Erenumab

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1	CTIS2023-504928-26-00	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to	A1
2	JPRN-jRCT1041230151	Randomized comparative study of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine	A1
3	NCT06237062	Real-world Experience of Patients Newly Started on Erenumab in the Gulf Region: a Longitudinal Prospective Observational Study	A3
4	NCT06212661	Migraine Medication Effects on Urinary Symptoms	A3
5	NCT06150781	GENESIS: AIMOVIG® Pregnancy Exposure Registry	A1
6	NCT05889455	Effect of Sildenafil in Individuals With Migraine Pretreated With Erenumab: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Two-Way Crossover Trial	A2
7	NCT05889442	Effect of Levromakalim in Individuals With Migraine Pretreated With Erenumab: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Two-Way Crossover Trial	A2
8	ChiCTR2300069871	A Real-World Study on the Efficacy and Safety of Erenumab in Chinese Patients with Migraine - A real-world study of Erenumab for migraine prevention in China	A1

9	NCT05442008	Study of Early MIDAS Reduction at 3 Months as Predictor of Long-term Erenumab Treatment in Chronic Migraine: a Real-life, Open-label, Trial	A3
10	NCT05375097	Real-world Impact of Erenumab on Sick-leaves, Health Care Resource Use and Comorbidities Based on Occupational Health Care Registry in Finland: an Observational Retrospective Mirror-image Study (REFI)	A1
11	NCT05284019	An Exploratory, Prospective, Randomized, Pragmatic Open Label Cohort Study to Evaluate the Comparative Effectiveness of Eptinezumab in the United States	A3
12	NCT05281770	Non-interventional Study of the Austrian Headache Society: Monoclonal CGRP Antibodies for Migraine Prevention a Nationwide Real Life Study	A3
13	NCT04825678	Phase 4, Open-label Study to Evaluate Treatment Satisfaction With Erenumab in Patients With Migraine	A3
14	2018-004875-11	A RandomizEd, double-blind, cross-over Study to assess Erenumab effect on BRAIN networks function and structure in comparison to placebo in episodic migraine patients (RESET BRAIN) - RESET BRAIN	A1
15	NCT04628429	Autonomic Functions in Migraine Patients as a Function of Migraine Status and CGRP Inhibition	A3
16	NCT04659226	MicroRNA Profile in Women With Migraine Before and After Treatment With Erenumab	A1
17	NCT04603976	Registry for Migraine - Clinical Core	A3
18	NCT04592952	Hypersensitivity to CGRP as a Predictive Biomarker of Migraine Prevention With Erenumab	A3
19	NCT04465357	A Multicenter, Open Label Study Assessing the Efficacy of Erenumab on Functional Impact of Migraine	A3
20	NCT04452929	The Effect of Anti-calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) Receptor Antibodies on the Headache Inducing Properties of CGRP and Cilostazol in Migraine Patients	A1
21	ChiCTR2000032435	An open label, randomized, parallel group study to characterize pharmacokinetics, safety and tolerability of a single subcutaneous dose of erenumab in healthy Chinese subjects	A1
22	NCT04361721	Neurophysiological, Biomolecular and Psychological Aspects of Erenumab Treatment in Chronic Migraine: an Open Label, Hypothesis Generator Study	A3
23	2020-000661-16	The effect of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antibodies on the headache inducing properties of CGRP and cilostazol in migraine patients	A1

24	JPRN-jRCT2080225072	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to	A1
25	NCT04252742	Comprehensive Assessment of Erenumab Efficacy in Subjects With High Frequency Episodic Migraine With at Least 1 Previously Failed Preventive Treatment: a Global, Double-blind, Placebo-controlled Phase 4 Study	A1
26	2019-002331-28	Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response, a Phase 4 Investigational Open-label Study (INTERROGATE) - INTERROGATE	A5
27	NCT04152434	Treatment of Chronic Migraine With Erenumab Alone or as an Add on Therapy; a Real World Prospective Observational Study	A3
28	NCT04179474	A Phase 1b, Two-Part, Open-Label, Fixed-Sequence, Safety, Tolerability and Drug-Drug Interaction Study Between Single Dose Erenumab or Galcanezumab and Multiple Dose Ubrogapant in Participants With Migraine	A2
29	NCT04084314	Assessment of Prolonged Safety and tOLerability of in Migraine Patients in a Long-term OpeN-label Study	A1
30	2019-002224-32	Sense, rhYhm & Networks: the study of how erenumab modulates CHRONic migraine - SYNCHRO	A1
31	2018-003342-16	A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Adults With Chronic Migraine and Medication Overuse Headache	A1
32	2019-001820-36	A 12-month prospective, phase IIIb, multicenter, open-label clinical trial to assess health-related quality of life (HRQoL) in patients with chronic or high-frequency episodic migraine treated with erenumab who present associated comorbidities - COMIG	A5
33	2019-002201-22	Assessment of Prolonged safety and tOLerability of erenumab in migraine patients in a Long-term OpeN-label study (APOLLON) - APOLLON	A3
34	NCT03971071	A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Adults With Chronic Migraine and Medication Overuse Headache	A1
35	NCT03912337	Effect of Erenumab-aooe on Disability and Work Productivity in Employed Subjects With Episodic Migraine Who Have Previously Failed 1 or More Migraine Preventive Treatments.	A1
36	NL-OMON55516	A 12-month prospective, randomized, interventional, global, multi-center, active-controlled study	A1

		comparing sustained benefit of two treatment paradigms (erenumab qm vs. oral prophylactics) in adult episodic migraine patients - CAMG334A2401 (APPRAISE)	
37	NCT03867201	A 12-week Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous Erenumab 70 mg in Adult Chronic Migraine Patients	A1
38	2018-001228-20	A 12-month prospective, randomized, interventional, global, multi-center, active-controlled study comparing sustained benefit of two treatment paradigms (erenumab qm vs. oral prophylactics) in adult episodic migraine patients	A5
39	NCT03836040	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to	A1
40	NCT03812224	A Phase 3 Japanese Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Migraine Prevention	A1
41	2018-000943-15	Randomized, double-blind, multicenter head-to-head study of erenumab against topiramate - migraine study to assess tolerability and efficacy in a patient-centered setting (HER-MES) - HER-MES	A3
42	NCT03499119	A Phase I, Randomized, Open-label, Multiple-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 334 in Children and Adolescents With Migraine	A1
43	CTRI/2018/02/012059	A 12-week double-blind, randomized, multi-center study	A1
44	NCT03333109	A 12-week Double-blind, Randomized, Multi-center Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous AMG 334 Against Placebo in Adult Episodic Migraine Patients (EMPOWER)	A1
45	NCT02792517	A Multi-Center, Open-label, Pharmacokinetic Drug Interaction Study of AMG 334 and a Combined Oral Contraceptive in Healthy Female Subjects	A1
46	NCT02630459	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	A1
47	NCT02575833	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of AMG 334 on Exercise Time During a Treadmill Test in Subjects With Stable Angina	A1
48	NCT02542605	Phase I, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Dose Study to Evaluate the Blockade of CGRP Receptor by AMG 334 in Preventing PACAP-38 Induced Migraine-like Attacks in Migraine Patients	A1

49	NCT02483585	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	A1
50	NCT02456740	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	A1
51	NCT02174861	An Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 334	A3
52	2013-005311-27	An Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 334	A3
53	NCT02066415	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention	A1
54	2012-005331-90	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	A1
55	NCT01723514	Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 334 in Healthy Subjects and in Migraine Patients	A1
56	NCT01688739	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 334 in Healthy Subjects and Migraine Patients	A1
57	NCT05052008	Management of Migraine Using Erenumab and Traditional Therapy at the Time of COVID-19	A1
58	NCT04294147	A Phase 4 Single-Blind Study of Gastrointestinal Transit Time in Adult Patients With Migraine Before and After Initiation of a mAb CGRP Antagonist	A3
59	NCT03977649	A RandomizEd, Double-blind, Cross-over Study to Assess Erenumab effect on BRAIN Networks Function and Structure in Comparison to Placebo in Episodic Migraine Patients	A1
60	NCT03832998	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to	A1
61	NCT03773562	Imaging the Migraine Brain Pre- and Post-Erenumab: an MRI Study to Identify Functional and Structural Changes That Correlate With Patient Improvement	A1
62	NCT03096834	A 12-week Double-blind, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous AMG 334 Against Placebo in Adult Episodic Migraine Patients Who Have Failed Prophylactic Migraine Treatments	A1
63	2016-002211-18	A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once	A1

		monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY)	
64	2013-001707-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention	A1
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung			

Komparator 2 – Fremanezumab

Die Ergebnisse der Studienregisterrecherche nach Studien mit Fremanezumab inklusive Ausschlussgründen sind in Tabelle 4-159, Tabelle 4-160 und Tabelle 4-161 dargestellt.

Tabelle 4-159: Clinicaltrials.gov – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Fremanezumab

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1	NCT02021773	Assessment of LBR-101 In Chronic Migraine	A1
2	NCT02025556	A Multicenter Assessment of LBR-101 in High Frequency Episodic Migraine	A1
3	NCT03303105	Long-term Safety and Tolerability of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine	A3
4	NCT03303092	Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	A1
5	NCT03303079	Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	A1
6	NCT04041284	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for Preventive Treatment of Migraine in Patients With Major Depressive Disorder	A1
7	NCT05458011	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Period on Efficacy and Safety of Fremanezumab in Chinese Adults With Migraine	A1
8	NCT02638103	Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) for the Preventive Treatment of Migraine	A1
9	NCT03308968	An Efficacy and Safety Study of Fremanezumab in Adults With Migraine	A1

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

10	NCT02629861	Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	A1
11	NCT02621931	Comparing Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	A1
12	NCT06173661	Fremanezumab Treatment of Migraine in Women With Menstrual Migraine Ages 18-45	A1
13	NCT04355117	A Safety Evaluation Trial of TEV-48125 Self-administered in Migraine Patients	A3
14	NCT04693533	Fremanezumab, Migraine and Sleep	A3
15	NCT04334408	Safety and Efficacy of Fremanezumab for Migraine in Adult CADASIL	A1
16	NCT04461795	Efficacy of AJOVY (Fremanezumab-vfrm) on Interictal Migraine Related Burden	A3
17	NCT04628429	CGRP Inhibition, Autonomic Function, and Migraine	A3
18	NCT04547179	Medicinal vs. Orthotic Comparison for Migraine Prevention: A Double-Blind Study	A3
19	NCT05342493	Specified Drug Use Survey on AJOVY Subcutaneous Injection for Long-term Use	A3
20	NCT05284019	Real World Effectiveness of Eptinezumab in Participants With Migraine	A2
21	NCT05724771	COACT Study: CGRPmAbs + OnabotulinumtoxinA Assessment of Chronic Migraine Treatments Study	A1
22	NCT06659120	Fremanezumab for the Prevention of Menstrually-related Migraine Attacks	A1
23	NCT05281770	Monoclonal CGRP Antibodies for Migraine Prevention - a Nationwide Real Life Study	A3
24	NCT06244823	The FreMRI Study: Advanced MRI on Migraine Patients Treated With Fremanezumab	A3
25	NCT06212661	Migraine Medication Effects on Urinary Symptoms	A1
26	NCT06459648	Study for Prevent Chronification Migraine Through Prediction of Response to Treatment With Anti-CGRP Antibodies	A3
27	NCT05232942	Monoclonal Antibody Duration of REsponse in MIgraine After Treatment Interruption	A3
28	NCT05375097	Real-world Impact of Erenumab on Sick-leaves, Health Care Resource Use and Comorbidities.	A1
29	NCT04788667	Effectiveness of a Health Education Programme for Prevention of Chronic Migraine: A Randomized Clinical Trial	A3
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign			

A6: Studiendauer
A7: Ergebnisdarstellung

Tabelle 4-160: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Fremanezumab

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1	2019-002056-16	A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Monthly Subcutaneous Administration of Fremanezumab for the Preventive Treatment of Episodic and Chronic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age - EU-CTR	A1
2	2019-002055-42	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy, Safety, and Tolerability of Subcutaneous Administration of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age - EU-CTR	A1
3	2019-001989-15	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Followed by an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for Preventive Treatment of Migraine in Patients with Major Depressive Disorder - EU-CTR	A1
4	2019-002053-33	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy, Safety, and Tolerability of Subcutaneous Administration of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age - EU-CTR	A1
5	2017-002441-30	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients with Inadequate Response to Prior Preventive Treatments - EU-CTR	A1
6	2018-000734-35	A Single-Dose, Open-Label Study to Characterize the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Subcutaneous administration of Fremanezumab in Pediatric Migraine Patients (6 to 11 Years of Age Inclusive) - EU-CTR	A1
7	2021-006219-28	MR-Spectroscopy: Investigating neurochemical changes in brain metabolism in migraineurs before and after CGRP Antibody treatment – a randomized, controlled, open-label trial	A1
8	2020-004509-30	A prospective structural, diffusion and connectomics MRI study on migraine patients treated with Fremanezumab	A1
9	2015-004549-23	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine - EU-CTR	A1

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

10	2015-004598-34	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine - EU-CTR	A1
11	2015-004550-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV 48125 for the Preventive Treatment of Migraine - EU-CTR	A1
12	2021-005246-15	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Migraine Prevention in Children and Adolescents ≥ 6 to <18 years of age	A1
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung			

Tabelle 4-161: WHO ICTRP– Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Fremanezumab

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1	CTIS2024-517079-19-00	MR-Spectroscopy: Investigating neurochemical changes in brain metabolism in migraineurs before and after CGRP-Antibody treatment – a randomized, controlled, open-label trial. - MRSI	A1
2	CTIS2024-512837-34-00	A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Monthly Subcutaneous Administration of Fremanezumab for the Preventive Treatment of Episodic and Chronic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age - TV48125-CNS-30084	A1
3	NCT06659120	Fremanezumab for the Prevention of Menstrually-related Migraine Attacks - a Prospective, Observational Study According to Routine Neurological Care in Switzerland	A1
4	JPRN-jRCT1041230151	Randomized comparative study of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine	A1
5	NCT06212661	Migraine Medication Effects on Urinary Symptoms	A1
6	NCT06173661	A Single Center, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab (675 mg Quarterly) in Female Patients Aged 18-45 With Menstrual Migraine	A1
7	NCT05724771	Assessing the Safety and Efficacy of Utilizing CGRPmAb Fremanezumab (Ajovy) in Chronic Migraine Patients Currently on Monotherapy OnabotulinumtoxinA (Botox).	A1

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

8	NCT06244823	A Prospective Structural, Diffusion and Connectomics MRI Study on Migraine Patients Treated With Fremanezumab: The FreMRI Study	A3
9	NCT05458011	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study With an Open-Label Treatment Period of Fremanezumab Administered Subcutaneously Monthly or Quarterly for the Preventive Treatment of Migraine in Adult Chinese Patients	A1
10	NCT05342493	AJOVY Subcutaneous Injection Long-term Specified Use-results Survey	A3
11	NCT05284019	An Exploratory, Prospective, Randomized, Pragmatic Open Label Cohort Study to Evaluate the Comparative Effectiveness of Eptinezumab in the United States	A2
12	2021-006219-28	MR-Spectroscopy: Investigating neurochemical changes in brain metabolism in migraineurs before and after CGRP Antibody treatment – a randomized, controlled, open-label trial	A1
13	NCT05281770	Non-interventional Study of the Austrian Headache Society: Monoclonal CGRP Antibodies for Migraine Prevention a Nationwide Real Life Study	A3
14	2020-004509-30	A prospective structural, diffusion and connectomics MRI study on migraine patients treated with Fremanezumab - FreMRI	A1
15	NCT04693533	Fremanezumab, Migraine and Sleep	A3
16	NCT04628429	Autonomic Functions in Migraine Patients as a Function of Migraine Status and CGRP Inhibition	A3
17	NCT04547179	Medicinal vs. Orthotic Comparison for Migraine Prevention: A Double-Blind Study	A3
18	2019-002056-16	A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Monthly Subcutaneous Administration of Fremanezumab for the Preventive Treatment of Episodic and Chronic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age - SPACE	A1
19	NCT04530110	A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Monthly Subcutaneous Administration of Fremanezumab for the Preventive Treatment of Episodic and Chronic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age	A1
20	NCT04461795	A Multicenter, Open Label Study Assessing the Efficacy of AJOVY (Fremanezumab-vfrm) on Interictal Migraine Related Burden	A3
21	NCT04464707	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy, Safety, and Tolerability of Subcutaneous Administration of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age	A1
22	NCT04334408	A Phase II Double-Blinded Placebo Controlled Individual Subject Stepped Wedge Clinical Trial	A1

		Evaluating the Safety and Efficacy of Fremanezumab for Migraine in Adult CADASIL	
23	JPRN-jRCT2080225136	A multicenter, open-label trial to evaluate the safety of TEV-48125 when subcutaneously self-administered in migraine patients at the trial site and at home	A3
24	NCT04041284	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Followed by an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for Preventive Treatment of Migraine in Patients With Major Depressive Disorder	A1
25	NCT03539393	Fremanezumab (TEV-48125) Compassionate Use Program for Pediatric Patients (6 to 17 Years) With Chronic or Episodic Migraine	A3
26	JPRN-jRCT2080223670	A Multicenter, Randomized, Open-label Trial Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine	A3
27	JPRN-jRCT2080223669	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	A1
28	JPRN-jRCT2080223667	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	A1
29	NCT03308968	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients With Inadequate Response to Prior Preventive Treatments	A1
30	NCT03303079	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	A1
31	NCT03303092	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	A1
32	NCT03303105	A Multicenter, Randomized, Open-label Trial Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine	A3
33	2015-004550-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV 48125 for the Preventive Treatment of Migraine	A1
34	NCT02638103	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous	A1

		Administration of Fremanezumab (TEV-48125) for the Preventive Treatment of Migraine	
35	NCT02629861	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) vs Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	A1
36	NCT02621931	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	A1
37	NCT02025556	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Study Comparing the Efficacy and Safety of Two Doses of Subcutaneous LBR-101 With Placebo for the Preventive Treatment of High Frequency Episodic Migraine	A1
38	NCT02021773	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Subcutaneous LBR-101 With Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	A1
A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Ergebnisdarstellung			

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-162 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-162 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Atogepant-Studien

Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELEVATE

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	ELEVATE ist eine Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Atogepant zur Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit episodischer Migräne, die zuvor auf 2 – 4 Klassen oraler prophylaktischer Behandlungen versagt haben. Das primäre Ziel ist die Beurteilung, ob Atogepant die Anzahl der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über die doppelblinde Behandlungsphase von 12 Wochen verändert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie ELEVATE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (N = 315) mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Atogepant 60 mg einmal täglich; Placebo). Die Studiendauer betrug insgesamt 20 Wochen und gliederte sich in folgende Zeiträume: <ul style="list-style-type: none"> ○ Screening/Baseline (4 Wochen) ○ Behandlung (12 Wochen) ○ Follow-up (4 Wochen)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (03. April 2020) <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der Diagnose eines „Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch“ im Ausschlusskriterium 2.05 <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Klarstellung, dass Patienten mit „Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch“ nicht eingeschlossen werden.

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von „Region“ zum Analysemodell der primären und sekundären Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Klarstellung des Protokolls • Hinzufügen der Information, dass die Blockrandomisierung in Blöcken von 6 durchgeführt wird. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Klarstellung des Randomisierungsprozesses <p>Amendment 2 (01. Dezember 2020)</p> <p>Entfernung eines Behandlungsarms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Behandlungsarm mit Atogepant 30 mg wurde aus der Studie entfernt und die Gesamtzahl der Studienteilnehmer von 627 auf 300 Teilnehmer geändert. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Ausschluss der 30-mg-Behandlungsgruppe auf Basis von Ergebnissen der Studie 3101-301-002, in der 60 mg Atogepant die höchste Wirksamkeit ohne klinisch-relevante Unterschiede in der Sicherheit zeigte. <p>Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium wurde aktualisiert und lautet nun: „Mindestens eine Behandlung aus der folgenden Liste wurde nicht durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> - Propranolol ODER Metoprolol; - Topiramat; - Flunarizin; - Amitriptylin • <u>Begründung</u>: Vereinfachung der Einschlussbedingungen • Einschlusskriterium 3.01, aktualisiert in: „Männliche Studienteilnehmer, die bereit sind, das Risiko der Herbeiführung einer Schwangerschaft wie unten beschrieben zu minimieren“ „Weibliche Studienteilnehmer, die bereit sind, das Risiko der Herbeiführung einer Schwangerschaft wie unten beschrieben zu minimieren“ <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Beseitigung von Unstimmigkeiten bei der Beschreibung der Anforderungen an die Empfängnisverhütung. • Überarbeitung des Ausschlusskriteriums 3.03 zur Klarstellung der monatlichen Einnahme von barbiturathaltigen und opioidhaltigen Analgetika in den 3 Monaten vor Visite 1

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Begründung: Klärung der Bedingungen für Barbiturat- und Opioid-haltige Analgetika, die Patienten von dieser Studie ausschließen würden. • In Ausschlusskriterium 3.04 wurde das Wort „oral“ gestrichen und „oder zugelassen“ im Text „jedes andere erforschte oder zugelassene CGRP-Antagonist“ hinzugefügt. ○ Begründung: Klarstellung, dass die Anwendung jedes geprüften oder zugelassenen CGRP-Rezeptorantagonisten ausgeschlossen ist. <p>Stratifizierungsstrategie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erläuterung, wie die die Randomisierung nach Anzahl der Migränetage während der Screening-/Baseline-Periode (4 bis < 8 und ≥ 8) und nach der Anzahl der Klassen von fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungen (2 und > 2) stratifiziert wird. ○ Begründung: Klarstellung der Stratifizierungsstrategie <p>Fallzahlberechnung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Fallzahlberechnung auf Basis der Entfernung eines Behandlungsarms <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung zweier Abschnitte für Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes (Sensitivitätsanalysen bei fehlenden Werten; Sensitivitätsanalyse für eine mögliche Verletzung der Normalitätsannahme) ○ Begründung: Zur weiteren Verdeutlichung der Sensitivitätsanalyse in diesen 2 Situationen
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Alter</p> <p>1) Männliche oder weibliche Patienten im Alter von 18 (oder Volljährigkeit) bis einschließlich 80 Jahren zum Zeitpunkt der Visite 1</p> <p>Art des Patienten und Merkmale der Migräne</p> <p>1) Mindestens einjährige Vorgeschichte von Migräne mit oder ohne Aura, die mit einer Diagnose gemäß ICHD-3, 2018, übereinstimmt</p> <p>2) Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der Migräne < 50 Jahre</p>

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3) Vorgeschichte von durchschnittlich 4–14 Migränetage pro Monat in den 3 Monaten vor der ersten Visite nach Einschätzung des Prüfarztes</p> <p>4) 4-14 Migränetage im 28-Tage-Baselinezeitraum gemäß eDiary (<i>Hinweis: Eine Randomisierungsobergrenze von 20 % wurde eingeführt, um sicherzustellen, dass nicht mehr als 20 % der Patienten mit 4 bis < 8 Migränetagen zu Studienbeginn eingeschlossen wurden.</i>)</p> <p>5) Teilnahme an mindestens 20 von 28 Tagen im eDiary während des Baselinezeitraums und Fähigkeit, die Fragebögen der Studie und das eDiary nach Einschätzung des Prüfarztes zu lesen, zu verstehen und auszufüllen</p> <p>6) Die Studienteilnehmer müssen folgende Kriterien (d. h. a und b) erfüllen. Die Patienten müssen</p> <p>a) Erfolglos orale Medikamente zur Migräne-Prophylaxe aus 2 bis 4 der unten aufgeführten Medikamentenklassen eingenommen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Propranolol, Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol, Timolol oder Nadolol; - Topiramat; - Flunarizin; - Valproat oder Divalproex; - Amitriptylin oder Nortriptylin; - Venlafaxin oder Desvenlafaxin; - Lisinopril; - Candesartan; - Lokal zugelassene Produkte (z. B. Oxeteron oder Pizotifen) <p>b) Mindestens eine der folgenden Behandlungen musste fehlgeschlagen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Propranolol ODER Metoprolol; - Topiramat; - Flunarizin; - Amitriptylin <p>Empfängnisverhütungsmittel</p> <p>1) Männliche Patienten, die bereit sind, das Risiko der Herbeiführung einer Schwangerschaft wie unten beschrieben zu minimieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein männlicher Patient muss sich bereit erklären, während des Interventionszeitraums und für mindestens

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention eine Verhütungsmethode gemäß Abschnitt 10.7, Anhang 7 des Studienprotokolls anzuwenden und während dieses Zeitraums auf eine Samenspende zu verzichten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weibliche Patienten, die bereit sind, das Risiko der Herbeiführung einer Schwangerschaft wie unten beschrieben zu minimieren: Eine weibliche Patientin ist teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger ist (d. h. ein negativer Urinbefund beim Screening (Visite 1) und bei der Randomisierung (Visite 2) und nicht plant, im Verlauf der Studie schwanger zu werden, nicht stillt und mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> - Keine Frau im gebärfähigen Alter gemäß der Definition in Abschnitt 10.7 des Studienprotokolls ODER <ul style="list-style-type: none"> - Eine Frau im gebärfähigen Alter, die sich bereit erklärt, während des Interventionszeitraums und bis zu 3 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention eine medizinisch akzeptable und wirksame Verhütungsmethode gemäß Abschnitt 10.7 des Studienprotokolls anzuwenden <p><i>Einverständniserklärung nach Aufklärung</i></p> <p>1) Schriftliche Einverständniserklärung und Informationen zum Schutz der Privatsphäre des Patienten (z. B. schriftliche Genehmigung zur Verwendung und Freigabe von Gesundheits- und Forschungsstudieninformationen [US-Standorte] und schriftliche Zustimmung zum Datenschutz [EU-Standorte]), die vom Patienten vor allen studienbezogenen Verfahren eingeholt werden.</p>

		<p>Ausschlusskriterien</p> <p>Medizinische Voraussetzungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Jede klinisch signifikante hämatologische, endokrine, pulmonale, hepatische, gastrointestinale oder neurologische Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> • Wenn eine solche Krankheit in der Vorgeschichte vorliegt, der Zustand jedoch seit mehr als einem Jahr vor der ersten Visite stabil ist und der Prüfarzt der Ansicht ist, dass die Teilnahme des Patienten an der Studie nicht beeinträchtigt werden kann, kann der Patient in die Studie aufgenommen werden. 2) Der Patient leidet an einer anderen gleichzeitigen Schmerzerkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die aktuelle Kopfschmerzerkrankung erheblich beeinflussen kann (z. B. Fibromyalgie, Gesichtsschmerzen). 3) Nach Ansicht des Prüfarztes sind psychiatrische Erkrankungen, Demenz, Epilepsie oder andere signifikante neurologische Störungen als Migräne als störend anzusehen. 4) Bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte in den letzten 5 Jahren vor der ersten Visite, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom oder Gebärmutterhalskrebs in situ. 5) Anamnese früherer gastrointestinaler Eingriffe oder gastrointestinaler Erkrankungen (z. B. Durchfallerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen), die die Absorption oder den Stoffwechsel der Studienintervention beeinträchtigen könnten; Patienten mit früheren bariatrischen Eingriffen am Magen (z. B. Magenband), die rückgängig gemacht wurden, sind nicht ausgeschlossen. 6) Klinisch signifikante kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen nach Meinung des Prüfarztes, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante ischämische Herzerkrankung (z. B. instabile Angina pectoris) • Klinisch signifikante Herzrhythmus- oder Überleitungsstörungen (z. B. Vorhofflimmern, Herzblock zweiten oder dritten Grades) oder Risikofaktoren für Torsade de Pointes (z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, Bradykardie)
--	--	--

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor dem Visite 1 • Herzinsuffizienz, definiert als Funktionsklassifikationssystem der New York Heart Association, Klasse III oder IV <p>7) Erhebliches Risiko der Selbstverletzung auf der Grundlage der klinischen Befragung und der Antworten in der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) oder der Verletzung anderer nach Ansicht des Prüfarztes; Patienten müssen ausgeschlossen werden, wenn sie in den letzten 6 Monaten über Suizidgedanken mit oder ohne Plan (d. h. Typ 4 oder 5 im C-SSRS) oder über suizidales Verhalten in den 6 Monaten vor den Untersuchungen bei Visite 1 oder Visite 2 berichten</p> <p>8) Bei Visite 1 Konsum von Freizeitdrogen oder illegalen Drogen (einschließlich Cannabis, unabhängig von der Legalität) oder innerhalb des letzten Jahres Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit in der Vorgeschichte</p> <p>Migräne-Charakteristika</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Hat nach Einschätzung des Prüfarztes ≥ 15 Kopfschmerztage pro Monat im Durchschnitt der letzten 3 Monate vor der ersten Visite. 2) Hat ≥ 15 Kopfschmerztage im 28-Tage-Baselinezeitraum gemäß eDiary 3) Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zwischen Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder anderen Kopfschmerzen 4) Migräne in der Vorgeschichte, die mit Diplopie oder vermindertem Bewusstsein einhergeht, oder retinale Migräne gemäß ICHD-3, 2018 5) Aktuelle Diagnose einer chronischen Migräne, eines neuen anhaltenden täglichen Kopfschmerzes, eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch, einer trigemino-autonomen Cephalgie (z.B. Clusterkopfschmerz) oder einer schmerzhaften kranialen Neuropathie gemäß der Definition der ICHD-3, 2018 <p>Vorherige/Begleitende Therapie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Verwendung von Medikamenten, Diätmitteln (z. B. Grapefruitsaft) oder nicht pharmakologischen Behandlungen, die auf der

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Liste der verbotenen Begleitmedikamente oder -behandlungen stehen, die nicht abgesetzt oder durch zulässige Alternativmedikamente oder -behandlungen ersetzt werden können, in den 30 Tagen vor der ersten Visite (sofern nicht anders angegeben) und während des gesamten Studienzeitraums. Dazu gehören auch Begleitmedikamente mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Vorbeugung von Migräne (z. B. Amitriptylin, Topiramat, Propranolol) unabhängig von der Indikation.</p> <p>2) Verwendung von therapeutischen oder kosmetischen Botulinumtoxin-Injektionen (z. B. Dysport[®], BOTOX[®], Xeomin[®], Myobloc[®], Jeuveau[™]) in Bereiche des Kopfes, des Gesichts oder des Halses innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Visite und während des gesamten Studienzeitraums.</p> <p>3) Verwendung von barbiturathaltigen oder opioidhaltigen Analgetika > 2 Tage/Monat, Triptanen oder Ergotika ≥ 10 Tage/Monat oder einfachen Analgetika (z. B. Aspirin, NSAIDs, Paracetamol) ≥ 15 Tage/Monat in den 3 Monaten vor der ersten Visite nach Einschätzung des Prüfarztes oder während des Studienzeitraums.</p> <p>4) Vorherige Exposition gegenüber</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant (AGN-241689 oder MK-8031) • Injizierbare monoklonale Antikörper, die den CGRP-Signalweg blockieren, innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Visite • Jeder andere in der Prüfung befindliche CGRP-Antagonist <p>5) Überempfindlichkeit oder klinisch signifikante unerwünschte Reaktion auf einen CGRP-Antagonisten oder Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil der Studieninterventionen (Atogepant oder Placebo) in der Vorgeschichte.</p> <p>Frühere /aktuelle Erfahrungen mit klinischen Studien</p> <p>1) Aktuelle Teilnahme an einer Studie mit einem Wirkstoff oder einem Medizinprodukt oder Teilnahme an einer solchen innerhalb der letzten 30 Tage vor der ersten Visite (einschließlich Studien mit vermarkteten Wirkstoffen oder Medizinprodukten).</p>

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Diagnostische Beurteilungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Bluthochdruck, definiert durch systolischen Blutdruck im Sitzen > 160 mm Hg oder diastolischen Blutdruck im Sitzen > 100 mm Hg bei Visite 1 oder Visite 2. Messungen der Vitalparameter, die diese Grenzwerte überschreiten, dürfen nur einmal wiederholt werden 2) Ein EKG mit klinisch signifikanten Anomalien beim Screening (Visite 1), wie vom Prüfarzt bestimmt 3) QTcF > 450 msec bei Männern und QTcF > 470 msec bei Frauen bei Visite 1, basierend auf dem EKG-Bericht des zentralen Prüfarzt 4) Klinisch signifikante Laborwerte ODER einer der folgenden Laborwerte bei Visite 1: <ul style="list-style-type: none"> • ALT oder AST > 1 × der ULN ODER • Gesamtbilirubin > 1 × ULN (außer bei Patienten mit einer Diagnose der Gilbert-Krankheit) ODER • Serumalbumin < 2,8 g/dL [4,06 µmol/L] 5) Positives Ergebnis beim Urin-Drogenscreening bei Visite 1, es sei denn, dies lässt sich durch die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten erklären (z. B. Opioide, die für andere Indikationen als Migräne-Kopfschmerzen verschrieben wurden, Verwendung von Benzodiazepinen gegen Schlaflosigkeit usw.). 6) Anamnese einer akuten Hepatitis innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening (Visite 1); oder chronische Hepatitis (einschließlich nichtalkoholischer Steatohepatitis); oder ein positives Ergebnis des Anti-Hepatitis-A-IgM-Antikörpers, des Hepatitis-B-Oberflächenantigens, des Anti-Hepatitis-C-Antikörpers oder des Anti-Hepatitis-EIgm-Antikörpertests beim Screening (Visite 1) <p>Sonstiges</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Bei einem der Prüfarzte, des Studienpersonals oder des Sponsors beschäftigt oder ein unmittelbares Familienmitglied (Eltern, Ehegatten, Geschwister oder Kinder) 2) Der Patient hat eine Erkrankung oder befindet sich in einer Situation, die nach Ansicht des Prüfarztes ein erhebliches Risiko für den Patient darstellt, die Ergebnisse der Studie verfälschen kann oder die Teilnahme des Patienten an der Studie erheblich beeinträchtigen kann.

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3) Medizinische oder andere Gründe (z. B. die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die Studienabläufe nicht einhält, Termine nicht wahrnimmt oder plant, während der Studie umzuziehen), die nach Ansicht des Prüfarztes darauf hindeuten könnten, dass der Patient für die Studie ungeeignet ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 73 Standorten in 13 Ländern (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, den Niederlanden, Polen, Russland, Spanien, dem Vereinigten Königreich, der Tschechischen Republik, Ungarn und den Vereinigten Staaten) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Therapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> Einmal täglich 60 mg Atogepant als orale Behandlung (Woche 0–12) <u>Vergleichstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> Placebo als orale Behandlung (Woche 0–12)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums gegenüber Baseline. Baseline ist definiert als die Anzahl der Migränetage während der letzten 28 Tage vor dem Randomisierungsdatum. <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Verringerung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage um mindestens 50 % während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Kopfschmerztag über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit akutem Medikamentengebrauch über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline Veränderung des MSQoL v2.1-Scores für die Einschränkung der Rollenfunktion in Woche 12 gegenüber Baseline Veränderung des mittleren monatlichen Activity Impairment of Migraine (AIM-D)-Scores für Durchführung von Aktivitäten des täglichen

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lebens über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline (nur USA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des mittleren monatlichen AIM-D-Scores für körperliche Beeinträchtigung über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline (nur USA) • Veränderung des HIT-6-Gesamtergebnisses in Woche 12 gegenüber Baseline (nur EU) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen von $\geq 25\%$, $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100 % Verbesserung (Reduktion) der monatlichen Migränetage in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 • Erreichen einer Verbesserung (Reduktion) der monatlichen Migränetage um $\geq 25\%$, $\geq 30\%$, $\geq 75\%$, 100 % über den gesamten 12-wöchigen Behandlungszeitraum • Veränderung gegenüber Baseline bei den monatlichen Migränetagen in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 • Veränderung der monatlichen Kopfschmerzstage gegenüber Baseline in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 • Veränderung gegenüber Baseline der monatlichen kumulativen Kopfschmerzstunden in den Wochen 1–4, 5–8, 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung der monatlichen Tage mit akutem Medikamentengebrauch in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 gegenüber Baseline • Veränderung der monatlichen Triptaneinnahme in den Wochen 1–4, 5–8, 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums gegenüber Baseline • Veränderung gegenüber Baseline bei den monatlichen Tagen mit mäßigen/schweren Kopfschmerzen in den Wochen 1–4, 5–8, 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung gegenüber Baseline der monatlichen Tage mit schweren Kopfschmerzen in den Wochen 1–4, 5–8, 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des HIT-6-Total-Scores in den Wochen 4 und 8 gegenüber Baseline (nur EU) • Veränderung des HIT-6-Total-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 4, 8 und 12 (nur in den USA) • Erreichen einer Verbesserung (Verringerung) des HIT-6-Total-Scores um mindestens 5 Punkte gegenüber Baseline in den Wochen 4, 8 und 12 • Erreichen einer Bewertung von „viel besser“ oder „sehr viel besser“ in Woche 12, bewertet durch den PGI-C • Erreichen einer Bewertung von „zufrieden“ oder „äußerst zufrieden“ in den Wochen 4, 8 und 12, bewertet mit dem PSSM • Veränderung der prozentualen Fehlzeiten bei der Arbeit, der prozentualen Beeinträchtigung bei der Arbeit, der prozentualen Gesamtbeeinträchtigung und der prozentualen Beeinträchtigung bei Aktivitäten aufgrund von Migräne in den Wochen 4, 8 und 12 im Vergleich zum Baselinewert, bewertet mit dem WPAI:MIGRAINE • Veränderung gegenüber Baseline im EQ-5D-5L-Index für das deskriptive System in den Wochen 1 bis 2, in bestimmten Zeitfenstern um die Wochen 4, 6, 8, 12 und Woche 16 • Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 1 bis 2, in bestimmten Zeitfenstern um die Wochen 4, 6, 8, 12 und Woche 16 • Veränderung des MIDAS-Total-Scores in Woche 12 gegenüber Baseline • Veränderung des MIDAS-Abwesenheits-Scores (Fragen 1, 3 und 5) in Woche 12 gegenüber Baseline • Veränderung des MIDAS-Scores für Präsentismus (Fragen 2 und 4) in Woche 12 gegenüber Baseline • Veränderung des PGI-S-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 4, 8 und 12 • Veränderung gegenüber Baseline im MSQoL v2.1 – Verhinderung der Rollenfunktion in den Wochen 4, 8 und 12

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MSQ .1 – Einschränkung der Rollenfunktion in den Wochen 4 und 8 gegenüber Baseline • Veränderung des MSQoL v2.1 – Emotionale Verfassung in den Wochen 4, 8 und 12 gegenüber Baseline • Veränderung des monatlichen AIM-D-Scores für die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 gegenüber Baseline • Veränderung des monatlichen AIM-D-Scores für körperliche Beeinträchtigung in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 gegenüber Baseline • Veränderung des mittleren monatlichen AIM-D-Scores im Bereich Verrichtung täglicher Aktivitäten über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline (nur EU) • Veränderung des monatlichen AIM-D-Scores für Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 gegenüber Baseline • Veränderung des mittleren monatlichen AIM-D-Scores für körperliche Beeinträchtigungen über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline (nur EU) • Veränderung des monatlichen AIM-D-Total-Scores in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 und im Durchschnitt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline • Veränderung des monatlichen Aktivitätsniveaus gegenüber Baseline in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung der monatlichen Aktivitäts-einschränkung gegenüber Baseline in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung des PROMIS-PI Gesamt-Scores in den Wochen 4, 8 und 12 gegenüber Baseline • Veränderung des PHQ-9-Scores in Woche 12 gegenüber Baseline <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Klinische Laboruntersuchungen

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter und körperliche Befunde • EKG • C-SSRS
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 2 (01. Dezember 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der ersten drei sekundären Ziele und Endpunkte zur Verdeutlichung. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Zur Klarstellung und Spezifizierung der tatsächlichen sekundären Ziele und Endpunkte. • Gestrichener explorativer Endpunkt der Veränderung zu Baseline in monatlichen kopfschmerzfreen Tagen in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 und Durchschnitt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Beseitigung von Redundanz, da die monatlichen kopfschmerzfreen Tage komplementär zu den monatlichen Kopfschmerztagen sein werden. • Gestrichener explorativer Endpunkt der Veränderung zu Baseline in Bezug auf die Schmerzintensität an monatlichen Kopfschmerztagen in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 sowie im Durchschnitt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Beseitigung von Redundanz, da die Kopfschmerzintensität anhand der monatlichen mittelschweren/schweren Tage interpretiert werden kann. • Entfernen der Woche 16 als Erhebungszeitpunkt im HIT-6 und MSQoL v2.1 <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Die Behandlung mit Atogepant und Placebo endet in Woche 12. Eine Untersuchung zu Woche 16 beurteilt demnach nicht die Leistungsfähigkeit des Studienteilnehmers während der Behandlung. • Hinzufügung eines explorativen Endpunkts in Bezug auf die Leistung bei täglichen Aktivitäten (AIM-D). <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Zur weiteren Klärung des Endpunkts der Veränderung gegenüber der Baseline bei der monatlichen Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens im AIM-D. • Hinzufügung eines explorativen Endpunkts in Bezug auf die körperliche Beeinträchtigung (AIM-D).

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung:</u> Zur weiteren Klärung des Endpunkts der Veränderung gegenüber der Baseline bei der monatlichen körperlichen Beeinträchtigung im AIM-D. • Hinzufügung eines explorativen Endpunkts in Bezug auf den Total-Score des AIM-D. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Begründung:</u> Zur weiteren Klärung des Endpunkts der Veränderung gegenüber der Baseline im AIM-D-Total Score.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Schätzung der Anzahl an Ereignissen, welche benötigt werden, um Wirksamkeit bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts zu zeigen, basierte auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsunterschied von Atogepant zu Placebo bei der Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum beträgt -1,7 Tage in den USA und -1,6 Tage in der EU und die Standardabweichung beträgt 3,5 Tage • Signifikanzlevel von 0,05 (2-seitig) für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts • Abbruchquote von 15 % (21 % für AIM-D-Endpunkte) <p>Eine Stichprobengröße von 150 randomisierten Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe wird benötigt, um bei einer Power von 97 % bzw. 95 % einen Behandlungsunterschied von -1,7 bzw. -1,6 zwischen Atogepant und Placebo für den primären Wirksamkeitsendpunkt in den USA bzw. in der EU nachzuweisen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant und es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein automatisiertes Interactive Web Response System (IWRS) wurde zur Verwaltung der Randomisierung und der Interventionszuweisung eingesetzt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Atogepant; Placebo).</p> <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografischer Region (Nordamerika, Europa und Asien/Pazifik)

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Migränetage während des Screening-/Baselinezeitraums (4 bis < 8 und ≥ 8) Anzahl der Klassen von fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungen (2 und > 2). <p>Es wurde eine Blockrandomisierung mit einer Blockgröße von 4 (2 Behandlungsarme \times 2) durchgeführt. Obwohl für die Studie Standorte in Asien/Pazifik vorgesehen waren, wurden keine Teilnehmer aus dieser Region aufgenommen.</p> <p>Es wird eine Randomisierungsgrenze von 20 % eingeführt, um sicherzustellen, dass die geplanten randomisierten Patienten nicht mehr als 20 % der Patienten mit 4 bis < 8 Migränetagen bei Studienbeginn umfassen.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Ein IWRS wurde zur Verwaltung der Randomisierung und der Interventionszuweisung eingesetzt.</p> <p>Die Studieninterventionen wurden mit den Nummern der Studieninterventionskits gekennzeichnet. Das IWRS-System teilte dem Studienzentrum zum Zeitpunkt der Randomisierung die spezifische(n) Nummer(n) des Medikamentenkits für jeden randomisierten Studienteilnehmer mit. Die Standorte gaben die Studienintervention gemäß den IWRS-Anweisungen aus. Die Standorte meldeten sich auch bei späteren Visiten beim IWRS an, um eine Kit-Nummer für die Ausgabe der Studienintervention zu erhalten.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Ein IWRS wurde zur Verwaltung der Randomisierung und der Interventionszuweisung eingesetzt.</p>
11	<p>Verblindung</p>	
11a	<p>Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) Ja b) Ja c) Ja</p>

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Atogepant-Tabletten und das entsprechende Placebo werden in identischen Blistern geliefert, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Wirksamkeitsanalysen wurden auf der Grundlage der mITT-Population durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden als 2-seitige Hypothesentests mit einem Signifikanzniveau von 5 % für die Haupteffekte durchgeführt, und alle Konfidenzintervalle sind 2-seitige 95%-Konfidenzintervalle, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Primäre Analyse (für Einreichung in den USA)</p> <p>Der primäre Endpunkt wurde mit einem mixed model for repeated measures (MMRM) auf Basis der mITT-Population analysiert. In das Modell fließen Behandlungsgruppe, Visite (abgeleitet als Wochen 1-4, 5-8 und 9-12), Region, Anzahl der Klassen von fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungen (2 und > 2) und die Interaktion Behandlungsgruppe/Visite als kategoriale feste Effekte und monatliche Migränetage zu Beginn der Studie und die Interaktion zwischen Baseline und Visite als Kovariaten. Die Stratifizierung der Anzahl der Migränetage während des Screening-/Baselinezeitraums (4 bis < 8 und ≥ 8) wird für das Modell ausgeschlossen. Die Analyse wird auf der Grundlage der auswertbaren Post-Baseline-Daten durchgeführt, wobei nur die beobachteten Fälle ohne Imputation fehlender Daten verwendet werden. Für die Einreichung in den USA werden nur die während der Doppelblindphase erhobenen Daten in die Analyse einbezogen.</p> <p>Es wird eine eingeschränkte Maximum-Likelihood-Methode verwendet. Die Korrelation innerhalb eines Patienten wird mit Hilfe der unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Konvergiert das Modell nicht, so wird die Toeplitz-Kovarianzstruktur verwendet. Wenn das Modell mit der Toeplitz-Kovarianzstruktur nicht konvergiert, wird die Kovarianzstruktur mit zusammengesetzter Symmetrie verwendet. Die Kenward-Roger-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner verwendet. Der Kontrast wird konstruiert, um die durchschnittlichen Behandlungseffekte über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum zu erhalten und die Atogepant-Behandlungsgruppe mit der</p>

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Placebogruppe zu vergleichen. Der Behandlungseffekt und der Behandlungsvergleich werden durch die LS-Mittelwerte und ihre Differenz in den LS-Mittelwerten geschätzt, zusammen mit ihrem SE und 95 % Konfidenzintervall sowie dem p-Wert, der dem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen entspricht.</p> <p>Primäre Analyse (für Einreichung in der EU) Die Analyse des primären Endpunkts wird auf Basis der Off-Treatment-Hypothetical-Estimand-Population auf Grundlage der randomisierten Behandlung durchgeführt. Die Veränderung der monatlichen Migränetage vom Baselinewert bis zu jedem Monat nach dem Baselinewert wird mittels MMRM analysiert, ähnlich wie bei der primären Analyse für die Einreichung in den USA. Die Analyse wird auf der Grundlage von Beobachtungsdaten durchgeführt, die sowohl in der doppelblinden Behandlungsphase als auch in der Nachbeobachtungsphase gesammelt wurden.</p> <p>Sekundäre Analyse Die Endpunkte Kopfschmerztage, Tage mit akutem Medikamentengebrauch, AIM-D-Score für die Durchführung täglicher Aktivitäten und AIM-D-Score für körperliche Beeinträchtigungen wurden auf die gleiche Weise analysiert wie der primäre Endpunkt.</p> <p>Für den MSQoL v2.1-Score für die Einschränkung der Rollenfunktion und den HIT-6-Total-Score wurde die Analyse ähnlich wie die primäre MMRM durchgeführt, wobei der Schwerpunkt auf dem paarweisen Vergleich der Atogepant-Gruppe mit Placebo in Woche 12 lag.</p> <p>Der 50%ige Responder, definiert als Patient, bei dem der 3-Monats-Durchschnitt der monatlichen Migränetage im Vergleich zum Baselinewert um mindestens 50 % gesunken war, wurde für jeden Patienten ermittelt. Ein logistisches Regressionsmodell wurde verwendet, um die 50%-igen Responder über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum zu analysieren. Das Analysemodell umfasste die Behandlungsgruppe, die Region, die Stratifikation der Anzahl der Klassen von fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungen (2 und > 2) und die monatlichen Migränetage zu Beginn der Studie. Der Behandlungsunterschied als Odds Ratio zwischen jeder Atogepant-Dosisgruppe und</p>

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Placebo wurde anhand dieses Modells geschätzt und anhand dieses Modells getestet.</p> <p>Explorative Analysen</p> <p>Für Variablen mit einem kontinuierlichen Bereich werden die Analysen in ähnlicher Weise durchgeführt wie bei der primären Analyse, wobei der Schwerpunkt wiederum auf den paarweisen Vergleichen der einzelnen Gruppe zu Placebo liegt. Der Baselinewert im primären MMRM-Modell wird durch den entsprechende Endpunkt-Baseline ersetzt. Es gibt nur eine Bewertung nach der Baseline für MIDAS und PHQ-9, und daher wird ein ANCOVA-Modell verwendet, um MIDAS- und PHQ-9-bezogene Endpunkte zu analysieren, wobei die Modellterme die Behandlungsgruppe, die Region, die Stratifizierung der Anzahl der Klassen von fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungen (2 und > 2), die Anzahl der Migränetage während des Screening-/Baseline-Zeitraums (4 bis < 8 und \geq 8) und die entsprechenden Baseline-Scores einschließen.</p> <p>Für die Endpunkte Veränderung gegenüber dem Baselinewert in HIT-6, MSQ 2.1 und EQ-5D-5L deskriptiver Index und VAS-Score wird Woche 16 (Follow-up-Visite) nicht in die MMRM-Modellanpassung einbezogen. Es werden nur deskriptive Statistiken für Woche 16 bereitgestellt.</p> <p>Für binäre Daten werden Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen unter Verwendung eines verallgemeinerten linearen gemischten Modells für Variablen mit mehreren Post-Baseline-Bewertungen durchgeführt. Ein verallgemeinertes lineares gemischtes Modell geht von einer binären Verteilung für das Ansprechen aus und verwendet eine Logit-Verknüpfung. Das Analysemodell umfasst die Behandlungsgruppe, die Visite, die Region, die Anzahl der Klassen der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungen (2 und > 2) und die Gruppe-nach-Visite-Interaktion als kategoriale feste Effekte; der Baselinewert und die Baseline-nach-Visite-Interaktion werden als Kovariaten.</p> <p>Wenn andere Baselinewerte als die monatlichen Migränetage in das Modell einbezogen werden, wird auch die Anzahl der Migränetage während des Screening-/Basiszeitraums (4 bis < 8 und \geq 8) in die entsprechende Analyse einbezogen. Die Studienteilnehmer werden als zufällige Effekte mit unstrukturierter Kovarianzmatrix in das Modell</p>

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einbezogen, um die Korrelation zwischen wiederholten Messungen zu berücksichtigen. Wenn das Modell nicht konvergiert, wird die Toeplitz-Kovarianzstruktur verwendet. Wenn das Modell mit der Toeplitz-Kovarianzstruktur nicht konvergiert, wird die Kovarianzstruktur mit zusammengesetzter Symmetrie verwendet. Die Analyse wird auf der Grundlage aller Post-Baseline-Werte durchgeführt, wobei nur die beobachteten Fälle ohne Imputation der fehlenden Werte verwendet werden. Da es für den Endpunkt Zufriedenheit der Patienten mit der Studienmedikation keine Baseline-Bewertung gibt, werden die monatlichen Migränetage der Baseline in das Modell einbezogen.</p> <p>Für binäre Endpunkte mit nur einer Bewertung nach dem Studienbeginn (z. B. PGIC-Responder) oder Responder über den gesamten 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum wird ein logistisches Regressionsmodell verwendet, um die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens oder eines Ereignisses zu modellieren, wobei die Modellterme die Behandlungsgruppe, die Region, die Anzahl der Klassen der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungen (2 und > 2) und den entsprechenden Studienbeginn umfassen. Wenn andere Baselinewerte als die monatlichen Migränetage in das Modell einbezogen werden, wird auch die Anzahl der Migränetage während des Screening-/Basiszeitraums (4 bis < 8 und ≥ 8) in die entsprechende Analyse einbezogen. Da es für PGIC keine Baseline-Bewertung gibt, werden die monatlichen Migränetage in der Baseline im logistischen Regressionsmodell als Kovariate für PGIC-Responder-Analysen verwendet.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen wurden anhand der Sicherheitspopulation durchgeführt, die aus allen Studienteilnehmern bestand, die die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten. Kontinuierliche Variablen wurden nach Anzahl der Studienteilnehmer und Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Q1, Q3, Minimal- und Maximalwert zusammengefasst. Die kategorialen Variablen wurden nach Anzahl und Prozentsatz der Studienteilnehmer zusammengefasst.</p>

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region: Nordamerika und Europa • Patienten, die zu Beginn der Studie folgende Migränetage hatten: 4 bis < 8 und ≥ 8 • Patienten, bei denen vorherige orale prophylaktische Behandlungen mit 2 Klassen versagt haben • Patienten, bei denen vorherige orale prophylaktische Behandlungen mit ≥ 3 Klassen versagt haben • Patienten, bei denen vorherige orale prophylaktische Behandlungen mit 3 Klassen versagt haben <p>Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse für fehlende Daten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Das ANCOVA-Modell umfasst die Behandlung, die Region, die Anzahl der Klassen der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungen (2 und > 2) als feste Faktoren und die monatlichen Migränetage zu Baseline als Kovariate. Der Behandlungsunterschied zwischen Atogepant und Placebo wird geschätzt und zusammen mit dem entsprechenden 95 %-KI und dem nominalen p-Wert für die Überlegenheitsprüfung. Für diese Analyse gibt es keine fehlenden Daten, da bei Studienteilnehmern, die die Behandlung abgebrochen haben, davon ausgegangen wird, dass sie denselben Mittelwert, der während der Behandlung beobachtet wurde, für 3 Monate (12 Wochen) beibehalten. ○ Eine weitere Sensitivitätsanalyse wird auf der Grundlage einer Imputation mit Studienteilnehmern aus derselben Behandlungsgruppe mit beobachteten Daten unter der Missing-at-Random (MAR) -Annahme durchgeführt. Für die fehlenden Daten von Studienteilnehmern, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben, wird die Annahme getroffen, dass sie dem Profil von Studienteilnehmern derselben Behandlungsgruppe mit beobachteten Daten entsprechen.

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Der Copy-Reference-Ansatz ist eine Art von Pattern-Mixture-Modell (PMM), bei denen die fehlenden Daten (nicht bei Randomisierung) durch wiederholte Analysen über das referenzbasierte Verfahren der multiplen Imputation (MI) ersetzt werden. Mit diesem Ansatz soll die Robustheit der MMRM-Analyse gegenüber einer möglichen Verletzung der MAR-Annahme in der primären Analyse geprüft werden. • Sensitivitätsanalyse für eine mögliche Verletzung der Normalitätsannahme: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei dieser Sensitivitätsanalyse wird das Verfahren der MI in Verbindung mit robuster Regression verwendet, um die Robustheit der primären MMRM-Analyse gegenüber einer möglichen Verletzung der Normalitätsannahme zu bewerten.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<ul style="list-style-type: none"> a) Anzahl aller randomisierten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant: 157 Patienten • Placebo: 158 Patienten b) Anzahl an behandelten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant: 156 Patienten • Placebo: 157 Patienten c) Anzahl an Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant: 151 Patienten • Placebo: 154 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Atogepant-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert: 157 Patienten • Behandelt: 156 Patienten • Studienabbruch: 13 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ UE 2,5 % ○ Mangelnde Wirksamkeit 0,6 % ○ Rücktritt des Studienteilnehmers 1,3 % ○ Verstoß gegen das Protokoll 1,9 % <p>Placebo-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert: 158 Patienten • Behandelt: 157 Patienten • Studienabbruch: 7 Patienten

ELEVATE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ UE 1,3 % ○ Rücktritt des Studienteilnehmers 1,3 % ○ Schwangerschaft 0,6 % ○ Verstoß gegen das Protokoll 3,2 %
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 05.03.2021 Studienende: 04.08.2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

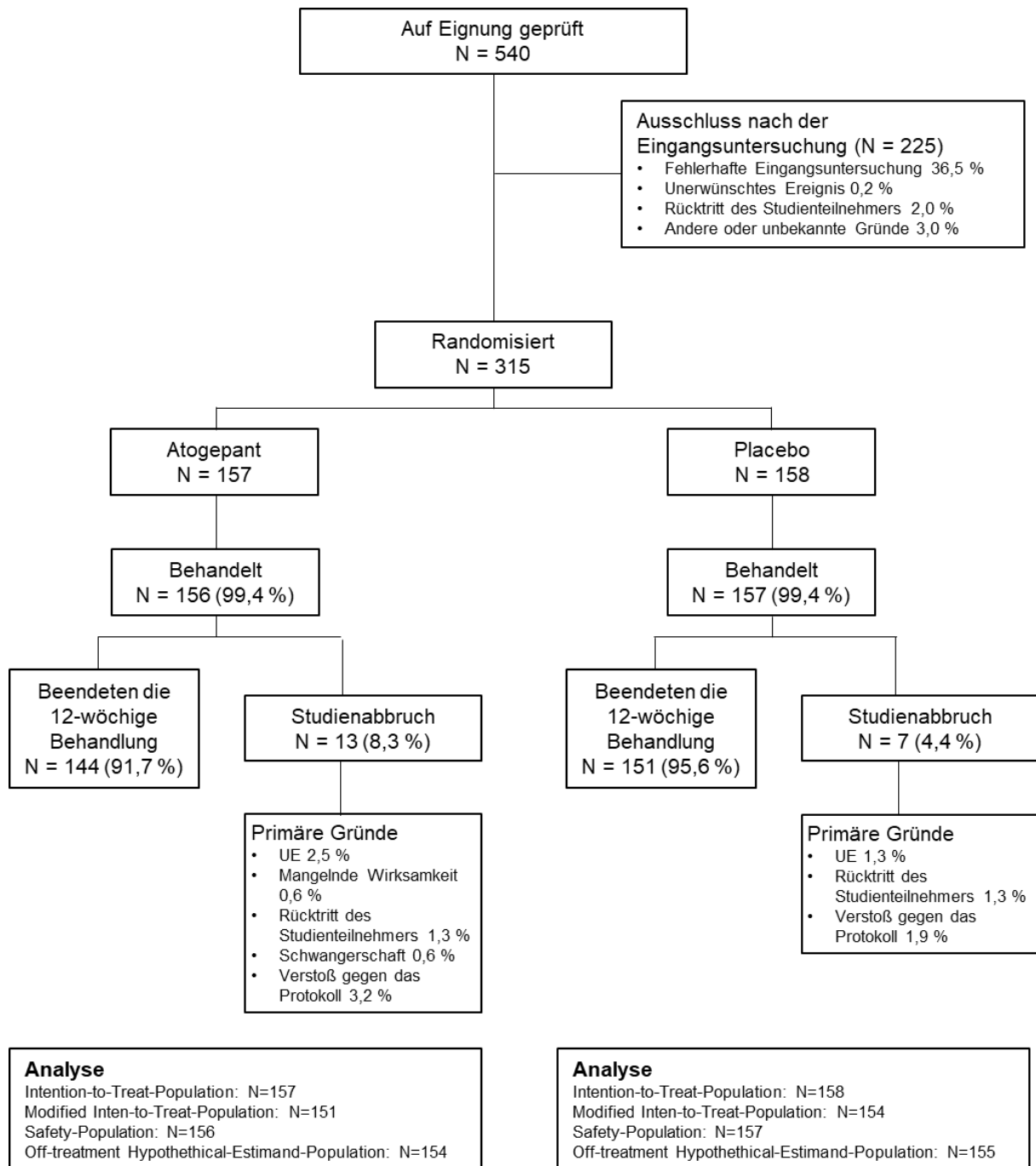


Abbildung 4-33: Patientenfluss der Studie ELEVATE zu Woche 12

Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADVANCE

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>ADVANCE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 3 zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von oral verabreichtem Atogepant zur Migräne-Prophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne.</p> <p>Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Atogepant 10 mg, Atogepant 30 mg und Atogepant 60 mg zur Migräne-Prophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne. • Prospektive Prüfung der Überlegenheit von Atogepant 10 mg, Atogepant 30 mg und Atogepant 60 mg im Vergleich zu Placebo zur Migräne-Prophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne. <p>Hypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit episodischer Migräne ist mindestens eine der Atogepant-Dosierungen (10 mg/30 mg/60 mg) Placebo überlegen, gemessen an der Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage im Vergleich zum Baseline-Wert über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen. • Atogepant zeigt ein akzeptables Sicherheitsprofil und wird von den Patienten mit episodischer Migräne gut vertragen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie ADVANCE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, die in den USA durchgeführt wurde.</p> <p>Insgesamt wurden 910 Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 in eine der folgenden 4 Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo einmal täglich (n = 223) • Atogepant 10 mg einmal täglich (n = 222) • Atogepant 30 mg einmal täglich (n = 230) • Atogepant 60 mg einmal täglich (n = 235) <p>Gemäß Protokoll sollten ca. 70 % der randomisierten Patienten mindestens ein Medikament zur Migräne-Prophylaxe mit nachgewiesener Wirksamkeit eingenommen haben.</p>

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Studiendauer betrug insgesamt 20 Wochen und gliederte sich in folgende Zeiträume:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening/Baseline (4 Wochen) • Doppelblinde Behandlungsphase (12 Wochen) • Follow-up (4 Wochen)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (30. November 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Behandlungsarms mit Atogepant 10 mg <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Um die Ergänzung des Behandlungsarms mit 10 mg Atogepant widerzuspiegeln • Erhöhung der Stichprobengröße je Behandlungsarm auf 218 Patienten je Arm <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Um ausreichend Power für sekundäre Endpunkte zu gewährleisten • Änderung des MSQ-Scores für Rollenfunktion und Einschränkung in Woche 12 von einem explorativen Wirksamkeitsendpunkt zu einem sekundären Wirksamkeitsendpunkt <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Gemäß dem Feedback der Regulierungsbehörde • Änderung der Zuordnungsregeln für das e-Tagebuch <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Zur Klarstellung • Klarstellung des Ausschlusskriteriums bezüglich der Laborergebnisse bei Visite 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Zur Klarstellung • Aufnahme von injizierbaren monoklonalen Antikörpern in die Liste der verbotenen Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Gemäß dem Feedback eines beratenden Experten • Klarstellung der primären Wirksamkeitsanalysen <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Zur Klarstellung • Ergänzung der zusätzlichen Wirksamkeitsvariablen des EQ-5D-5L und des MSQoL v2.1 um die Erhebung zu Woche 16 <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Zur Einheitlichkeit mit dem Erhebungszeitplan • Definition von Kriterien zur Bestimmung eines unzureichenden Ansprechens auf eine vorangegangene Migräne-Prophylaxe <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Zur Klarstellung

		<p>Amendment 2 (25. Februar 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Studiennummer für die Rollover-Studie <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Zur Klarstellung, dass die Teilnehmer in die Verlängerungsstudie 3101-309-002 wechseln konnten • Aktualisierung der Subgruppenanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Zur Klarstellung • Korrektur der Anzahl der auszuschließenden Medikamente zur Migräne-Prophylaxe und Aktualisierung der verbotenen Medikamente <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Zur Klarstellung • Aufnahme einer zusätzlichen Wirksamkeitsvariable <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Um eine Wirksamkeitsvariable hinzuzufügen • Klarstellung, wie die Wirksamkeitsvariablen zu analysieren sind <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Zur Klarstellung <p>Amendment 3 (14. Mai 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um mögliche unmittelbare Risiken für Studienteilnehmer und -personal aufgrund der COVID-19-Pandemie zu vermeiden und gleichzeitig die Sicherheit der Patienten und die Integrität der Daten zu gewährleisten, wurde der Prüfplan aktualisiert, um den entsprechend benannten Prüfarzten/Studienpersonal die Möglichkeit zu geben, Studienvisiten aus der Ferne durchzuführen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Visiten 3–6 können aus der Ferne durchgeführt werden, wenn die Studienteilnehmer aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht persönlich anwesend sein können. ○ Visite 7/ET (<i>End of Treatment</i>) kann aus der Ferne durchgeführt werden, wenn die Studienteilnehmer aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht persönlich anwesend sein können. Wenn Visite 7/ET aus der Ferne durchgeführt wird, kann der Patient nicht an der Studie 3101-309-002 teilnehmen; daher sollte Visite 8 (Follow-up/ET) aus der Ferne im Rahmen der Studie 3101-301-002 durchgeführt werden. ○ Visite 8/Follow-up/ET sollte in allen Fällen für alle Studienteilnehmer aus der Ferne durchgeführt werden.
--	--	--

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Zu den Sicherheitsbeurteilungen, die bei den Fernstudienvisiten durchgeführt werden müssen, gehören die Beurteilung von Nebenwirkungen, Begleitmedikationen, die Überprüfung der Ergebnisse von Schwangerschaftstests und Ausfüllen der C-SSRS. Bei Patienten, bei denen eine Visite durch einen Fernvisite ersetzt wird, werden alle versäumten Sicherheitsbeurteilungen (klinische Laborbestimmungen, Vitalparameter und EKGs) bei der nächsten persönlichen Visite nachgeholt. ○ Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, können nach Ermessen des Prüfarztes bis zu 8 Wochen lang Fernvisiten durchgeführt werden. Danach müssen Patienten, die nicht persönlich zu einer Visite erscheinen können, aus der Studie ausgeschlossen werden. <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Begründung:</u> Um unmittelbare potenzielle Gefahren für Teilnehmer und Studienpersonal aufgrund der COVID-19-Pandemie zu eliminieren und gleichzeitig die Sicherheit der Teilnehmer zu gewährleisten und die Datenintegrität zu wahren • Aktualisierung der statistischen Analysen auf der Grundlage des Feedbacks von und der Diskussion mit der FDA. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung:</u> Hinzufügen zusätzlicher Sensitivitätsanalysen basierend auf dem Feedback von einem Typ-C-Meetings mit der FDA • Aktualisierung von Abschnitt 7.4 <i>Off-treatment Hypothetical Estimand</i>. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung:</u> Zur Klarstellung • Klarstellung der Definition der mITT-Population <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung:</u> Zur Klarstellung • Aufteilung der Wirksamkeitsvariablen und andere Gesundheitsergebnisvariablen in zwei Unterabschnitte. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung:</u> Zur Klarstellung

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Beschreibung der AIM-D Gesundheitsergebnisse und Endpunkte. <ul style="list-style-type: none"> ○ Begründung: Auf der Grundlage psychometrischer (quantitativer) Analysen besteht der AIM-D aus zwei Bereichen: der Ausführung täglicher Aktivitäten (7 Punkte, darunter Konzentrationsschwierigkeiten und Schwierigkeiten, klar zu denken) und körperlichen Beeinträchtigungen (4 Punkte).
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Einverständniserklärung nach Aufklärung</p> <p>1) Schriftliche Einverständniserklärung und Informationen zum Schutz der Privatsphäre des Patienten (z. B. schriftliche Einwilligung zur Verwendung und Weitergabe von Gesundheits- und Forschungsstudieninformationen), die vor Beginn aller studienspezifischen Verfahren vom Patienten eingeholt werden.</p> <p>Alter</p> <p>1) Männliche oder weibliche Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren (einschließlich) bei Visite 1.</p> <p>Charakteristika des Patienten und Merkmale der Migräne</p> <p>1) Mindestens einjährige Vorgeschichte von Migräne mit oder ohne Aura, die mit einer Diagnose gemäß ICHD-3, 2018, übereinstimmt.</p> <p>2) Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der Migräne < 50 Jahre.</p> <p>3) Vorgeschichte von durchschnittlich 4-14 Migränetage pro Monat in den 3 Monaten vor der ersten Visite nach Einschätzung des Prüfarztes.</p> <p>4) 4–14 Migränetage im 28-Tage-Baselinezeitraum pro eDiary</p> <p>5) Ausfüllen von mindestens 20 der 28 Tage im eDiary während des Baselinezeitraums und Fähigkeit, die Fragebögen der Studie und das eDiary nach Einschätzung des Prüfarztes zu lesen, zu verstehen und auszufüllen.</p> <p>Empfängnisverhütungsmittel</p> <p>1) Die Patienten müssen während der gesamten Studie eine medizinisch akzeptable und</p>

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wirksame Verhütungsmethode anwenden, wie in Abschnitt 4.4.3 des Protokolls definiert.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p><i>Migräne-Charakteristika</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zwischen Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder anderen Kopfschmerzen. 2) Migräne in der Vorgeschichte, die mit Diplopie oder vermindertem Bewusstsein einhergeht, oder retinale Migräne gemäß ICHD-3, 2018. 3) Aktuelle Diagnose einer chronischen Migräne, eines neuen anhaltenden täglichen Kopfschmerzes, einer trigemino-autonomen Cephalgie (z. B. Clusterkopfschmerz) oder einer schmerzhaften kranialen Neuropathie gemäß der Definition der ICHD-3, 2018. 4) Der Patient hatte nach Einschätzung des Prüfarztes in den 3 Monaten vor Visite 1 im Durchschnitt ≥ 15 Kopfschmerztage pro Monat (siehe Protokollabschnitt 6.1 zur Definition eines Kopfschmerztages). 5) Hat ≥ 15 Kopfschmerztage (siehe Protokollabschnitt 6.1 zur Definition) im 28-Tage-Baselinezeitraum gemäß eDiary. <p><i>Vorherige/Begleitende Therapie</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Anamnestisch unzureichendes Ansprechen auf > 4 Medikamente (davon 2 mit unterschiedlichen Wirkmechanismen), die zur Migräne-Prophylaxe verordnet wurden (zur Klassifikation des unzureichenden Ansprechens auf Medikamente zur Migräne-Prophylaxe siehe Protokollanhang 12.3). 2) Notwendigkeit eines Arzneimittels, einer Diät (z. B. Grapefruitsaft) oder einer nichtpharmakologischen Behandlung, die auf der Liste der verbotenen Begleitmedikationen oder -behandlungen stehen und nicht abgesetzt oder auf eine zulässige alternative Medikation oder Behandlung umgestellt werden können (siehe Protokollabschnitt 4.4.2 und Protokollanhang 12.2). Dies gilt auch für Begleitmedikation mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Migräne-Prophylaxe (z. B. Amitriptylin, Topiramat, Propranolol). 3) Einnahme von Opioiden oder Barbituraten > 2 Tage/Monat, Triptanen oder Ergotika ≥ 10 Tage/Monat oder einfachen Analgetika

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(z. B. Aspirin, NSAIDs, Paracetamol) ≥ 15 Tage/Monat in den 3 Monaten vor Visite 1 nach Einschätzung des Prüfarztes oder während der Baseline-Periode (Barbiturate sind 30 Tage vor dem Screening und während der gesamten Dauer der Studie ausgeschlossen).</p> <p>4) Frühere Exposition gegenüber:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant (AGN-241689 oder MK-8031) • Injizierbare monoklonale Antikörper, die den CGRP-Signalweg blockieren, innerhalb der letzten 6 Monate • Ubrogapant und mehr als 3 eingenommenen Dosen Ubrogapant • Rimegepant und mehr als 3 eingenommenen Dosen Rimegepant <p>Diagnostische Beurteilungen</p> <p>1) Hypertonie definiert als einen im Sitzen gemessenen systolischen Blutdruck von > 160 mm Hg oder einen im Sitzen gemessenen diastolischen Blutdruck von > 100 mm Hg bei Visite 1 oder Visite 2. Messungen der Vitalzeichen, die diese Grenzwerte überschreiten, dürfen nur einmal wiederholt werden.</p> <p>2) Die Patientin war schwanger, plante während der Studie schwanger zu werden oder stillte. Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei den Visiten 1 und 2 einen negativen Urin- Schwangerschaftstest durchgeführt haben.</p> <p>3) Ein Elektrokardiogramm. (EKG) mit klinisch signifikanten Anomalien beim Screening (Visite 1), wie vom Prüfarzt festgestellt.</p> <p>4) QTcF (<i>QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula</i>) > 450 ms für Männer und QTcF > 470 ms für Frauen bei Visite 1, basierend auf dem endgültigen EKG- Bericht.</p> <p>Medizinische Voraussetzungen</p> <p>1) Klinisch signifikante kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen nach Meinung des Prüfarztes, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante ischämische Herzerkrankung (z. B. instabile Angina pectoris)

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Herzrhythmus- oder Überleitungsstörungen (z. B. Vorhofflimmern, Herzblock zweiten oder dritten Grades) oder Risikofaktoren für Torsade de Pointes (z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, Bradykardie) • Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 • Herzinsuffizienz, definiert als Funktionsklassifikationssystem der New York Heart Association, Klasse III oder IV <p>2) Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck im Sitzen > 160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck im Sitzen > 100 mm Hg bei Visite 1 oder Visite 2. Messungen von Vitalparametern, die diese Grenzwerte überschreiten, dürfen nur einmal wiederholt werden.</p> <p>3) Klinisch signifikante Laborwerte ODER einer der folgenden Laborwerte bei Visite 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT oder AST > 1 × ULN ODER • Gesamtbilirubin > 1 × ULN (außer bei Patienten mit einer Diagnose der Gilbert-Krankheit) ODER • Serumalbumin < 2,8 g/dL [4,06 µmol/L] <p>4) Jede klinisch signifikante hämatologische, endokrine, pulmonale, renale, hepatische, gastrointestinale oder neurologische Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn eine solche Krankheit in der Vorgeschichte vorliegt, der Zustand jedoch seit mehr als einem Jahr vor der ersten Visite stabil ist und der Prüfarzt der Ansicht ist, dass die Teilnahme des Patienten an der Studie nicht beeinträchtigt werden kann, kann der Patient in die Studie aufgenommen werden. • Patienten, die aufgrund einer Niereninsuffizienz eine Dialyse erhielten, wurden ausgeschlossen. <p>5) Anamnestisch bekannte akute Hepatitis innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening (Visite 1) oder chronische Hepatitis (einschließlich nicht-alkoholischer Steatohepatitis) oder ein positives Testergebnis für Anti-Hepatitis-A-IgM-Antikörper, Hepatitis-B-Oberflächenantigen, Anti-Hepatitis-C-</p>

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Antikörper oder Anti-Hepatitis-E-IgM-Antikörper.</p> <p>6) Nach Ansicht des Prüfarztes schwerwiegende psychiatrische Störungen, Demenz, Epilepsie oder andere signifikante neurologische Störungen außer Migräne.</p> <p>7) Der Patient leidet an einer anderen gleichzeitigen Schmerzerkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die aktuelle Kopfschmerzerkrankung erheblich beeinflussen kann (z. B. Fibromyalgie, Gesichtsschmerzen).</p> <p>8) Erhebliches Risiko der Selbstverletzung auf der Grundlage der klinischen Befragung und der Antworten in der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) oder der Verletzung anderer nach Ansicht des Prüfarztes; Patienten müssen ausgeschlossen werden, wenn sie in den letzten 6 Monaten über Suizidgedanken mit oder ohne Plan (d. h. Typ 4 oder 5 im C-SSRS) oder über suizidales Verhalten in den 6 Monaten vor den Untersuchungen bei Visite 1 oder Visite 2 berichten.</p> <p>9) Anamnese einer malignen Erkrankung in den letzten 5 Jahren vor Visite 1, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ.</p> <p>10) Anamnese früherer gastrointestinaler Eingriffe oder gastrointestinaler Erkrankungen (z. B. Durchfallerkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankung), die die Absorption oder den Stoffwechsel der Studienintervention beeinträchtigen könnten; Patienten mit früheren bariatrischen Eingriffen am Magen (z. B. Magenband), die rückgängig gemacht wurden, sind nicht ausgeschlossen.</p> <p>11) Bei Visite 1 Konsum von Freizeitdrogen oder illegalen Drogen (einschließlich Cannabis, unabhängig von der Legalität) oder innerhalb des letzten Jahres Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit in der Vorgeschichte</p> <p>12) Positives Ergebnis des Drogenscreenings im Urin bei Visite 1, sofern dies nicht auf die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten</p>

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(z. B. Opiode gegen Migräneschmerzen) zurückzuführen ist.</p> <p>Frühere /aktuelle Erfahrungen mit klinischen Studien</p> <p>1) Aktuelle Teilnahme an einer Studie mit einem Wirkstoff oder einem Medizinprodukt oder Teilnahme an einer solchen innerhalb der letzten 30 Tage vor der ersten Visite (einschließlich Studien mit vermarkteten Wirkstoffen oder Medizinprodukten).</p> <p>Sonstiges</p> <p>1) Überempfindlichkeit oder klinisch signifikante unerwünschte Reaktion auf einen CGRP-Antagonisten.</p> <p>2) Bei einem der Prüfarzte, des Studienpersonals oder des Sponsors beschäftigt oder ein unmittelbares Familienmitglied (Eltern, Ehegatten, Geschwister oder Kinder)</p> <p>3) Der Patient hat eine Erkrankung oder befindet sich in einer Situation, die nach Ansicht des Prüfarztes ein erhebliches Risiko für den Patient darstellt, die Ergebnisse der Studie verfälschen kann oder die Teilnahme des Patienten an der Studie erheblich beeinträchtigen kann.</p> <p>4) Medizinische oder andere Gründe (z. B. die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die Studienabläufe nicht einhält, Termine nicht wahrnimmt oder plant, während der Studie umzuziehen), die nach Ansicht des Prüfarztes darauf hindeuten könnten, dass der Patient für die Studie ungeeignet ist.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an insgesamt 128 Studienzentren in den USA durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Alle Patienten wurden angewiesen, die Studienintervention (insgesamt täglich 3 Tabletten) einmal täglich zur ungefähr gleichen Zeit einzunehmen. Die Patienten erhielten entweder Placebo, Atogepant 10 mg, Atogepant 30 mg oder Atogepant 60 mg einmal pro Tag. Die Patienten nahmen ihre erste Dosis der Studienintervention im Studienzentrum bei Visite 2 ein.</p> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> Einmal täglich 10 mg Atogepant sowie Placebo 30 mg und Placebo 60 mg als orale Behandlung (Woche 0–12)

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einmal täglich 30 mg Atogepant sowie Placebo 10 mg und Placebo 60 mg als orale Behandlung (Woche 0–12) • Einmal täglich 60 mg Atogepant sowie Placebo 10 mg und Placebo 30 mg als orale Behandlung (Woche 0–12) <p><u>Vergleichstherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (Placebo 10 mg, Placebo 30 mg und Placebo 60 mg) als orale Behandlung; (Woche 0–12)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage während der 12-wöchigen Behandlungsphase gegenüber Baseline. Der Baseline-Wert war definiert als die Anzahl der Migränetage während der letzten 28 Tage der Baselinephase, d. h. Tag -28 bis -1. <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Kopfschmerztage über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline • Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit akutem Medikamentengebrauch über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline • Mindestens 50%ige Verringerung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage innerhalb von 3 Monaten. • Veränderung des MSQoL v2.1-Scores für die Einschränkung der Rollenfunktion in Woche 12 gegenüber Baseline • Veränderung des mittleren monatlichen Activity Impairment of Migraine (AIM-D)-Scores für Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens über den 12-wöchigen Behandlungszeitraums gegenüber Baseline • Veränderung des mittleren monatlichen AIM-D-Scores für körperliche Beeinträchtigung über den 12-wöchigen Behandlungszeitraums gegenüber Baseline <p>Explorative Endpunkte</p>

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erreichen von $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100% Verbesserung (Reduktion) der monatlichen Migränetage in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 • Erreichen einer $\geq 25\%$, $\geq 75\%$, 100% Verbesserung (Reduktion) im 3-Monats-Durchschnitt der monatlichen Migränetage. • Veränderung gegenüber Baseline bei den monatlichen Migränetagen in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 • Veränderung der monatlichen Kopfschmerztage gegenüber Baseline in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 • Veränderung gegenüber Baseline der monatlichen kumulativen Kopfschmerzstunden in den Wochen 1–4, 5–8, 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung der monatlichen Tage mit akutem Medikamentengebrauch in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 gegenüber Baseline • Veränderung der monatlichen Triptaneinnahme in den Wochen 1–4, 5–8, 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums gegenüber Baseline • Veränderung gegenüber Baseline bei den monatlichen Tagen mit mäßigen/schweren Kopfschmerzen in den Wochen 1–4, 5–8, 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung gegenüber Baseline der monatlichen Tage mit schweren Kopfschmerzen in den Wochen 1–4, 5–8, 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung gegenüber Baseline bei den wöchentlichen Migränetagen in den Wochen 1–4 • Teilnehmer mit einem Migränetag am Tag der ersten Dosis und an jedem Tag der 6 Tage nach der ersten Dosis. • Veränderung des HIT-6-Total-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 4, 8 und 12 • Erreichen einer Verbesserung (Verringerung) des HIT-6-Total-Scores um mindestens 5 Punkte gegenüber Baseline in den Wochen 4, 8 und 12

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erreichen einer Bewertung von „viel besser“ oder „sehr viel besser“ in Woche 12, bewertet durch den PGI-C • Erreichen einer Bewertung von „zufrieden“ oder „äußerst zufrieden“ in den Wochen 4, 8 und 12 • Veränderung der prozentualen Fehlzeiten bei der Arbeit, der prozentualen Beeinträchtigung bei der Arbeit, der prozentualen Gesamtbeeinträchtigung und der prozentualen Beeinträchtigung bei Aktivitäten aufgrund von Migräne in den Wochen 4, 8 und 12 im Vergleich zur Baseline, bewertet mit dem WPAI:MIGRAINE • Veränderung des MIDAS-Total-Scores in Woche 12 gegenüber Baseline • Veränderung des MIDAS-Abwesenheits-Scores (Fragen 1, 3 und 5) in Woche 12 gegenüber Baseline • Veränderung des MIDAS-Scores für Präsentismus (Fragen 2 und 4) in Woche 12 gegenüber Baseline • Veränderung des PGI-S-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 4, 8 und 12 • Veränderung gegenüber Baseline im MSQoL v2.1 – Verhinderung der Rollenfunktion in den Wochen 4, 8 und 12, und 16 • Veränderung des MSQoL v2.1 – Einschränkung der Rollenfunktion in den Wochen 4, 8 und 16 gegenüber Baseline • Veränderung des MSQoL v2.1 – Emotionale Verfassung in den Wochen 4, 8, 12 und 16 gegenüber Baseline • Veränderung des monatlichen AIM-D-Scores für die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 gegenüber Baseline • Veränderung des monatlichen AIM-D-Scores für körperliche Beeinträchtigung in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 gegenüber Baseline • Veränderung des monatlichen AIM-D-Total-Scores in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 und im Durchschnitt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des monatlichen Aktivitätsniveaus gegenüber Baseline in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung der monatlichen Aktivitätseinschränkung gegenüber Baseline in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums <p>Andere Gesundheitsergebnisvariablen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber Baseline im EQ-5D-5L-Index für das deskriptive System in den Wochen 4, 8, 12 und 16 • Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 4, 8, 12 und 16 • Veränderung des PROMIS-PI Gesamt-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 4, 8, 12 und 16 <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Klinische Laboruntersuchungen • Vitalparameter und körperliche Befunde • EKG • C-SSRS
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 1 (30. November 2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des MSQ-Scores für Rollenfunktion und Einschränkung in Woche 12 von einem explorativen Wirksamkeitsendpunkt zu einem sekundären Wirksamkeitsendpunkt. • Die Bewertungen der Woche 16 wurden zu den angegebenen zusätzlichen Wirksamkeitsvariablen des EQ-5D-5L und des MSQoL v2.1 hinzugefügt. <p>Amendment 2 (25. Februar 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme einer zusätzlichen Wirksamkeitsvariable <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung gegenüber Baseline der wöchentlichen Migränetage in den Wochen 1–4 <p>Amendment 3 (14. Mai 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufteilung der Wirksamkeitsvariablen und andere Gesundheitsergebnisvariablen in zwei Unterabschnitte.

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Aktualisierung der Beschreibung der AIM-D Gesundheitsergebnisse und Endpunkte.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Schätzung der Anzahl an Ereignissen, welche benötigt werden, um die Wirksamkeit bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts sowie der ersten 3 sekundären Endpunkte zu zeigen; die Schätzung basierte auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Der Behandlungsunterschied gegenüber Placebo entspricht dem Mittelwert der Migränepräventionsstudien für Atogepant (Phase-2/3-Studie CGP-MD-01), Telcagepant und weiterer monoklonaler Antikörper. Die Standardabweichung jedes Endpunkts wurde anhand einer internen Studie geschätzt, in die rund 800 Patienten randomisiert wurden. Insbesondere wird angenommen, dass der Behandlungsunterschied gegenüber Placebo hinsichtlich der Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum - 1,5 Tage beträgt und die Standardabweichung 3,5 Tage beträgt. Der statistische Prüfplan der Studie kontrolliert den Gesamtfehler vom Typ 1 auf 5 %. Bei der Berechnung der Power für die primären und sekundären Endpunkte wurden die Mehrfachvergleiche berücksichtigt, indem jede Dosis im Vergleich zu Placebo mit einem Signifikanzniveau von 0,0167 (zweiseitig) getestet wurde. Sobald der primäre Endpunkt für jede Dosis bei 0,0167 (zweiseitig) signifikant ist, werden die sekundären Endpunkte nacheinander getestet. Signifikanzlevel von 0,05 (2-seitig) für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant und es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein automatisiertes <i>Interactive Web Response System</i> (IWRS) wurde zur Verwaltung der Randomisierung und der Interventionszuweisung eingesetzt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Insgesamt wurden 910 Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 in eine der folgenden 4 Behandlungsgruppen randomisiert:

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Placebo einmal täglich (n = 223) • Atogepant 10 mg einmal täglich (n = 222) • Atogepant 30 mg einmal täglich (n = 230) • Atogepant 60 mg einmal täglich (n = 235) <p>Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach vorheriger Exposition (ja/nein) gegenüber einem Migräneprophylaktikum mit nachgewiesener Wirksamkeit.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Ein IWRS wurde zur Verwaltung der Randomisierung und der Interventionszuweisung eingesetzt.</p> <p>Die Studieninterventionen wurden mit den Nummern der Studieninterventionskits gekennzeichnet. Das IWRS-System teilte dem Studienzentrum zum Zeitpunkt der Randomisierung die spezifische(n) Nummer(n) des Medikamentenkits für jeden randomisierten Patienten mit. Die Standorte gaben die Studienintervention gemäß den IWRS-Anweisungen aus. Die Standorte meldeten sich auch bei späteren Besuchen beim IWRS an, um eine Kit-Nummer für die Ausgabe der Studienintervention zu erhalten.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Ein IWRS wurde zur Verwaltung der Randomisierung und der Interventionszuweisung eingesetzt.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) Ja</p> <p>b) Ja</p> <p>c) Ja</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Es wurde ein Doppel-Dummy-Design verwendet, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.</p> <p>Atogepant-Tabletten und das entsprechende Placebo werden in identischen Blisterkarten geliefert, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.</p>
12	Statistische Methoden	

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Wirksamkeitsanalysen wurden auf der Grundlage der mITT-Population durchgeführt.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline. Die primäre Nullhypothese lautet, dass die drei Atogepant-Behandlungsdosen (Atogepant 10 mg, Atogepant 30 mg und Atogepant 60 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo gleich wirksam sind, was die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline betrifft. Die Alternativhypothese lautet, dass mindestens 1 der 3 Atogepant-Dosen eine andere Wirkung als Placebo hat. Baseline ist definiert als die Anzahl der Migränetage während der letzten 28 Tage vor Randomisierung.</p> <p>Der Endpunkt wird mit einem <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM) analysiert. Die Reaktionsvariable ist die Veränderung der monatlichen Migränetage von Baseline zu jedem Monat nach Baseline. Das Modell umfasst die Behandlungsgruppe, die Visite (abgeleitet als Monat), die vorherige Exposition (ja/nein) gegenüber einem Migränepräventionsmedikament mit nachgewiesener Wirksamkeit und die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite als kategoriale feste Effekte. Außerdem werden der Baseline-Wert und die Interaktion zwischen Baseline-Wert und Visite als Kovariaten einbezogen. Für das Stratum „frühere Exposition (Ja/Nein)“ wird der tatsächliche Stratifizierungsfaktor der früheren Medikation verwendet, der vom eCRF erfasst wird. Die Analyse wird auf der Grundlage der auswertbaren Post-Baseline-Daten durchgeführt, wobei nur die beobachteten Fälle ohne Imputation fehlender Daten verwendet werden. Nur Daten, die während der Doppelblindphase erhoben wurden, werden in die Analyse einbezogen. Die Patienten werden immer auf der Grundlage der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe analysiert.</p> <p>Es wird eine eingeschränkte Maximum-Likelihood-Methode verwendet. Die Korrelation innerhalb eines Patienten wird anhand der unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Wenn das Modell</p>

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht konvergiert, wird die Toeplitz-Kovarianzstruktur verwendet. Wenn das Modell mit der Toeplitz-Kovarianzstruktur nicht konvergiert, wird die Kovarianzstruktur mit zusammengesetzter Symmetrie verwendet. Die Kenward-Roger-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner verwendet. Es werden Kontraste konstruiert, um die durchschnittlichen Behandlungseffekte über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum zu erhalten, um jede Atogepant-Behandlungsgruppe mit der Placebogruppe zu vergleichen. Jeder Behandlungseffekt und jeder Behandlungsvergleich wird durch die LS-Mittelwerte und ihre Differenzen in den LS-Mittelwerten geschätzt, zusammen mit ihren SE und 95 %-Konfidenzintervallen und dem p-Wert, der dem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen entspricht.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Die Endpunkte Kopfschmerztage, Tage mit akutem Medikamentengebrauch, MSQoL v2.1-Scores für die Einschränkung der Rollenfunktion AIM-D-Score für die Durchführung täglicher Aktivitäten und AIM-D-Score für körperliche Beeinträchtigungen wurden auf die gleiche Weise analysiert wie der primäre Endpunkt.</p> <p>Der 50%ige Responder, definiert als Patient, bei dem der 3-Monats-Durchschnitt der monatlichen Migränetage im Vergleich zum Baseline-Wert um mindestens 50 % gesunken war, wurde für jeden Patienten ermittelt.</p> <p>Ein logistisches Regressionsmodell wurde verwendet, um die 50-%-igen Responder über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum zu analysieren. Dieses Modell geht von einer binären Verteilung für das Ansprechen aus und verwendet eine Logit-Verknüpfung. Das Analysemodell umfasste die Behandlungsgruppe, die frühere Einnahme (ja/nein) eines Medikaments zur Migräne-Prophylaxe mit nachgewiesener Wirksamkeit und die monatlichen Migränetage zu Beginn der Studie. Der Behandlungsunterschied in Odds Ratio zwischen jeder Atogepant-Dosisgruppe und Placebo wurde anhand dieses Modells geschätzt und anhand dieses Modells getestet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Wirksamkeit in der mITT-Population wurde für zwei Subgruppen von Studienteilnehmern auf der Grundlage einer früheren Exposition gegenüber Migränepräventionsmedikamenten mit

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nachgewiesener Wirksamkeit untersucht. Eine Subgruppe hatte eine vorherige Exposition gegenüber Migränepräventionsmedikamenten mit nachgewiesener Wirksamkeit (n = 608) und die andere Subgruppe nicht (auch als naive Subgruppe bezeichnet; n = 265).</p> <p>Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse für fehlende Daten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Das ANCOVA-Modell umfasst die Behandlung, frühere Einnahme (ja/nein) eines Medikaments zur Migräne-Prophylaxe mit nachgewiesener Wirksamkeit, und die Werte zu Baseline. Der Behandlungsunterschied zwischen Atogepant und Placebo wird geschätzt und zusammen mit dem entsprechenden 95 %-KI und dem nominalen p-Wert für die Überlegenheitsprüfung angegeben. Bei dieser Ableitung gibt es keine fehlenden Daten, da davon ausgegangen wird, dass Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, den gleichen Mittelwert (der während der Behandlung beobachtet wurde) für 3 Monate (12 Wochen) beibehalten. ○ Eine weitere Sensitivitätsanalyse wird auf der Grundlage einer Imputation mit Teilnehmern aus derselben Behandlungsgruppe mit beobachteten Daten unter der Missing-at-Random-(MAR-)Annahme durchgeführt. Für die fehlenden Daten von Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben, wird die Annahme getroffen, dass sie dem Profil von Patienten derselben Behandlungsgruppe mit beobachteten Daten entsprechen. ○ Der Copy-Reference-Ansatz ist eine Art von Pattern-Mixture-Modell (PMM), bei dem die fehlenden Daten (nicht bei Randomisierung) durch wiederholte Analysen über das referenzbasierte Verfahren der multiplen Imputation (MI) ersetzt werden. Mit diesem Ansatz soll die Robustheit der MMRM-Analyse gegenüber einer möglichen Verletzung der MAR-

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Annahme in der primären Analyse geprüft werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse für eine mögliche Verletzung der Normalitätsannahme: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei dieser Sensitivitätsanalyse wird das Verfahren der MI in Verbindung mit robuster Regression verwendet, um die Robustheit der primären MMRM-Analyse gegenüber einer möglichen Verletzung der Normalitätsannahme zu bewerten.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<ul style="list-style-type: none"> a) Anzahl aller randomisierten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 10 mg: 222 Patienten • Atogepant 30 mg: 230 Patienten • Atogepant 60 mg: 235 Patienten • Placebo: 223 Patienten b) Anzahl an behandelten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 10 mg: 221 Patienten • Atogepant 30 mg: 228 Patienten • Atogepant 60 mg: 231 Patienten • Placebo: 222 Patienten c) Anzahl an Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 10 mg: 214 Patienten • Atogepant 30 mg: 223 Patienten • Atogepant 60 mg: 222 Patienten • Placebo: 214 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Atogepant 10 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert: 222 Patienten • Behandelt: 221 Patienten • Studienabbruch: 29 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ UE 4,1 % ○ Rücktritt des Studienteilnehmers 4,1 % ○ Lost to Follow-Up 1,4 % ○ Schwangerschaft 0,5 % ○ Verstoß gegen das Protokoll 2,3 % ○ Sonstige Gründe 0,9% <p>Atogepant 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert: 230 Patienten • Behandelt: 228 Patienten • Studienabbruch: 23 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ UE 1,7 %

ADVANCE-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Rücktritt des Studienteilnehmers 3,5 % ○ Lost to Follow-Up 1,7 % ○ Verstoß gegen das Protokoll 3,0 % <p>Atogepant 60 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert: 235 Patienten • Behandelt: 231 Patienten • Studienabbruch: 31 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ UE 2,6 % ○ Mangelnde Wirksamkeit 0,4 % ○ Rücktritt des Studienteilnehmers 4,3 % ○ Lost to Follow-Up 2,1 % ○ Verstoß gegen das Protokoll 3,4 % ○ Sonstige Gründe 0,4 % <p>Placebo-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert: 223 Patienten • Behandelt: 222 Patienten • Studienabbruch: 22 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ UE 2,7 % ○ Mangelnde Wirksamkeit 0,4 % ○ Rücktritt des Studienteilnehmers 3,6 % ○ Lost to Follow-Up 1,3 % ○ Verstoß gegen das Protokoll 1,8 %
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 14.12.2018 Studienende: 19.06.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

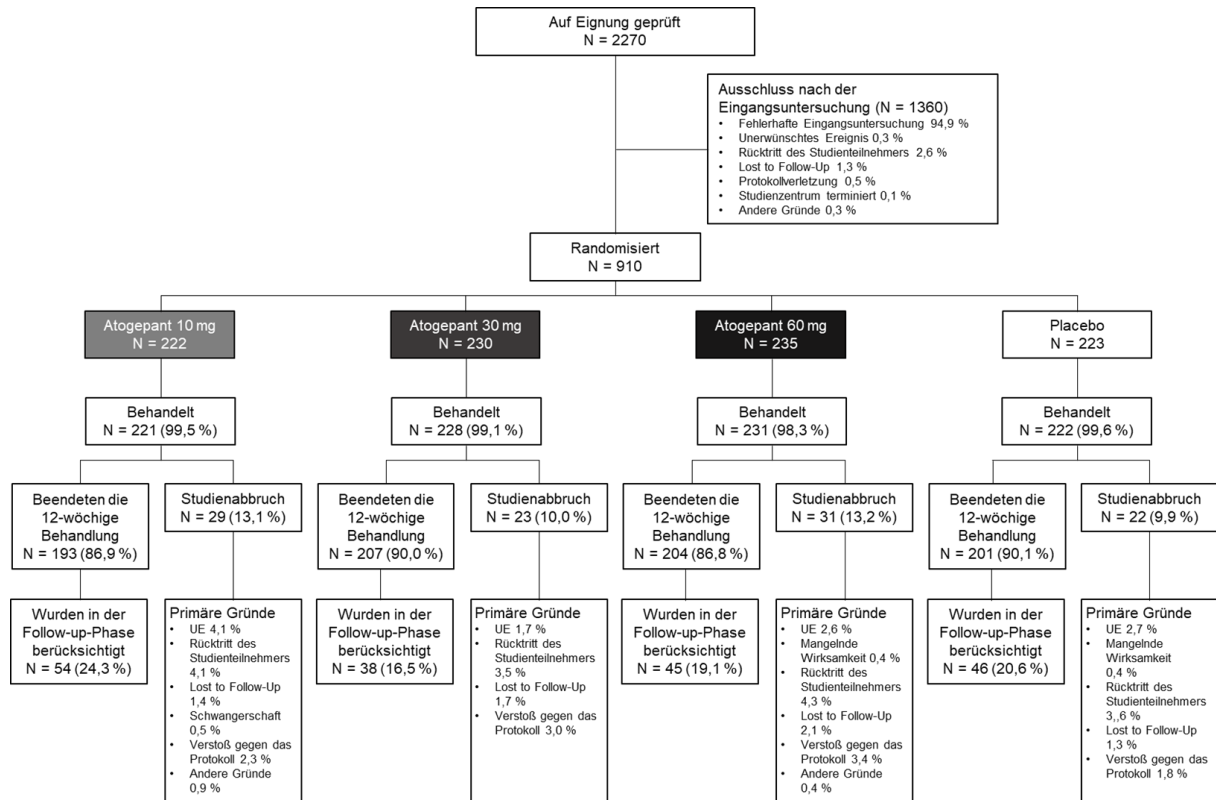


Abbildung 4-34: Patientenfluss der Studie ADVANCE zu Woche 12

Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROGRESS

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	PROGRESS ist eine Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Atogepant zur Prävention chronischer Migräne. Das primäre Ziel ist die Beurteilung, ob Atogepant die Anzahl der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über die 12-wöchige Behandlungsphase verändert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie PROGRESS ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (N = 778) mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Atogepant 60 mg einmal täglich; Atogepant 30 mg zweimal täglich, Placebo). Die Studiendauer betrug insgesamt 20 Wochen und gliederte sich in folgende Zeiträume:

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Screening/Baseline (4 Wochen) • Behandlung (12 Wochen) • Follow-up (4 Wochen)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (08. April 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zur Durchführung der Studie in China und Kanada <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Studie wird auch in China und Kanada durchgeführt. • Klärung der primären und sekundäre Endpunkte in China und Kanada <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Studie wird auch in China und Kanada durchgeführt. • Klarstellung der verbotenen Begleitmedikationen <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Ergänzung aufgrund neuer Zulassungen. • Aktualisierung der Laborparameter <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Gamma-Glutamyl-Transferase wird nicht gemessen. • Aktualisierung der Subgruppenanalysen <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Beseitigung von Unklarheiten. • Aktualisierung der Definition einer fehlgeschlagenen medikamentösen Migräneprävention <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Geänderte Definition eines Fehlschlags. <p>Amendment 2 (23. September 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zur Durchführung der Studie in Japan <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Studie wird auch in Japan durchgeführt. • Hinzufügung von Anweisungen für Visite 8 (Follow-up) für Studienteilnehmer in Japan und China, die möglicherweise in eine regionale, langfristige Erweiterungs- und Sicherheitsstudie übergehen können. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Beseitigung von Unklarheiten. • Klarstellung sekundärer Wirksamkeitsendpunkte für Europa und Kanada sowie für alle anderen Regionen <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Konkretisierung der sekundären Endpunkte pro Region. • Aktualisierung der Beschreibung des AIM-D-Gesundheitsindex und der Endpunkte

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Auf der Grundlage psychometrischer (quantitative) Analysen, ist AIM-D jetzt ein 11-Item PRO-Instrument das die folgenden Items enthält „Schwierigkeiten des Patienten bei Konzentrationsschwierigkeiten“ und „Schwierigkeiten beim Denken klar zu denken“. • Beschreibung des Hochberg-Verfahrens, das zur Kontrolle der Gesamtfehlerrate vom Typ I auf einem Niveau von 0,05 (2-seitig) für multiple Vergleiche von 2 Atogepant-Dosen mit Placebo für den primären Wirksamkeitsendpunkt (nur für Analyse in Japan) eingesetzt wurde. ○ <u>Begründung</u>: Anpassung basierend auf der Rückmeldung der japanischen Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte. • Beschreibung der wöchentlichen Datenanalyseverfahren für andere Wirksamkeitsanalysen <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Um das Einsetzen der Wirkung nachzuvollziehen. • Beschreibung der geplanten Subgruppenanalysen zur Bewertung der Konsistenz der Behandlung in verschiedenen Regionen und Subpopulationen <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Die Studie wird in verschiedenen Regionen durchgeführt. • Aktualisierung der Beschreibung der Sicherheitsanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Beseitigung von Unklarheiten. • Klarstellung der Kriterien, nach denen sexuelle Abstinenz als hochwirksame Verhütungsmethode gilt. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Klarstellung in Übereinstimmung mit UK's Regulierungsbehörde für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) • Hinzufügen einer Nutzen-Risiko-Bewertung <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Hinzugefügt in Übereinstimmung der Überprüfung des EU-Protokolls. • Hinzufügen der Definition des Endes der Studie

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Hinzugefügt in Übereinstimmung der Überprüfung des EU-Protokolls. • Klarstellung des Ausschlusskriteriums aufgrund einer Überempfindlichkeit gegen die Studieninterventionen <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Beseitigung von Unklarheiten. • Klarstellung der Anweisungen bezüglich verbotener Medikamente/Behandlungen <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Beseitigung von Unklarheiten. • Klarstellung der Anweisungen für die Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Beseitigung von Unklarheiten. • Klarstellung der Anweisungen zur Bewertung der Kausalität von unerwünschten Ereignissen <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Beseitigung von Unklarheiten. • Definition der Begriffe unerwünschte Wirkung, schwerwiegende unerwünschte Wirkung und vermutete unerwartete schwerwiegende unerwünschte Reaktion <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Hinzugefügt in Übereinstimmung der Überprüfung des EU-Protokolls. • Klarstellung der Anweisungen zu Änderungen am Prüfplan <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Beseitigung von Unklarheiten. <p>Amendment 3 (29. May 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der Randomisierungskriterien für französische Studienteilnehmer (Alle französischen Studienteilnehmer müssen mindestens 1 Medikament zur Vorbeugung von Migräne eingenommen mit nachgewiesener Wirksamkeit eingenommen haben) <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Anforderung der Französische Behörden • Die Aufnahme von Patienten, die derzeit ein Medikament zur Migräneprävention wurde auf ~ 15 % begrenzt <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Auf der Grundlage einer Überprüfung der Daten der jüngsten Studien zur Migräneprävention

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen, dass die Stratifikation nach Region (Nordamerika, Europa, Japan, China und Andere) erfolgt <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Klarstellung, dass die Randomisierung nach Region stratifiziert wird • Klarstellung, dass Visite 8 (Follow-up) für alle Studienteilnehmer abgeschlossen werden muss, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation bekommen haben, außer für Patienten, die in die Studie 3101-312-002 (Langzeitextensionsstudie) übergehen. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Hinzufügen der Informationen, damit Patienten in die Langzeitextensionsstudie aufgenommen werden können • Überarbeiteter Text: (Nordamerika, Asien/Pazifik und Europa) wurde geändert in: (d. h. Nordamerika, Europa, Japan, China, Sonstige) <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Angepasste Beschreibung der Regionen zur Konsistenz mit der Stratifizierung • Klarstellung der Analysepopulationen. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Klarstellung und Beschreibung der ITT- und mITT-Populationen, sowie der Off-treatment-Hypothetical Estimand-Population • Ergänzung eines Unterabschnitts zur Definition des primären Endpunkts (übereinstimmend mit Protokoll Abschnitt 7.2.1: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums gegenüber Baseline. Der Baseline-Wert ist definiert als die Anzahl der Migränetage während der letzten 28 Tage vor dem Randomisierungsdatum.) und Ergänzung der „Region“ in der Beschreibung des statistischen Modells <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Begründung</u>: Zur Klarstellung des primären Endpunkts und aufgrund Hinzufügen des Items Region in das MMRM-Modell zur Analyse des primären Endpunkts • Anpassung des AIM-D-Endpunkts für alle Regionen, außer Europa und Kanada

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Begründung: Klarstellung des AIM-D bezogenen sekundären Endpunkts, basierend darauf, dass der AIM-D aus 2 Domänen besteht. • Anpassung der Beschreibung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte <ul style="list-style-type: none"> ○ Begründung: Klarstellung, dass für jeden Patient 50%-Responder bewertet werden. Das entsprechende Modell wird dementsprechend geändert. Klärung des statistischen Analysemodells für die Sekundäranalyse. • Anpassungen der Anforderungen an Visiten aufgrund von COVID-19 (z. B. Fernvisiten) <ul style="list-style-type: none"> ○ Begründung: Für mehr Flexibilität und Sicherheit für Patienten und Personal • Klarstellung, dass alle Patienten die Studienintervention zweimal täglich nehmen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Begründung: Klarstellung der verblindeten Studienintervention. • Anpassung sekundärer Wirksamkeitsendpunkte <ul style="list-style-type: none"> ○ Begründung: Beseitigung von Redundanzen • Anpassung der Subgruppenanalysen <ul style="list-style-type: none"> ○ Begründung: Subgruppenanalysen für Auftreten von Allodynien wird in das SAP aufgenommen.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliches Einverständnis und Datenschutzinformation 2. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von 18 bis einschließlich 80 Jahren zum Zeitpunkt der 1. Visite 3. Mindestens einjährige Vorgeschichte einer chronischen Migräne, die mit einer Diagnose gemäß ICHD-3, 2018, übereinstimmt 4. Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der Migräne < 50 Jahre 5. Bestätigung der Kopfschmerz/Migräne-Kopfschmerz-Tageshäufigkeit wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hat nach Einschätzung des Prüfarztes ≥ 15 Kopfschmerztage pro Monat im Durchschnitt der letzten 3 Monate vor der ersten Visite. UND

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Hat ≥ 15 Kopfschmerztage im 4-Wochen Screening/Baselinezeitraum gemäß eDiary, UND ○ Hat ≥ 8 Migränetage im 4-Wochen Screening/Baselinezeitraum gemäß eDiary <p>6. Teilnahme an mindestens 20 von 28 Tagen im eDiary während des Baselinezeitraums und Fähigkeit, die Fragebögen der Studie und das eDiary nach Einschätzung des Prüfarztes zu lesen, zu verstehen und auszufüllen.</p> <p>7. Die Studienteilnehmer müssen eine medizinisch akzeptable und wirksame Verhütungsmethode während der gesamten Studie anwenden.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwierigkeiten Migränekopfschmerzen von Spannungskopfschmerzen oder anderen Kopfschmerzen zu unterscheiden 2. Migräne in der Vorgeschichte, die mit Diplopie oder vermindertem Bewusstsein einhergeht, oder retinale Migräne gemäß ICHD-3, 2018 3. Aktuelle Diagnose eines neu anhaltenden täglichen Kopfschmerzes, einer trigemino-autonomen Cephalgie (z.B. Clusterkopfschmerz) oder einer schmerzhaften kranialen Neuropathie gemäß der Definition der ICHD-3, 2018 4. Vorgeschichte eines unzureichenden Ansprechens auf > 4 Arzneimittel (davon 2 mit unterschiedlichem Wirkmechanismus), die zur Migräneprävention verschrieben wurden (siehe Protokollanhang 12.3). 5. Derzeitige Einnahme von mehr als einem Arzneimittel mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Vorbeugung von Migräne ODER Patienten, die ein Medikament zur Vorbeugung von Migräne einnehmen, aber nach Meinung des Prüfarztes <ul style="list-style-type: none"> ○ die Dosis nicht stabil war und/oder das Arzneimittel seit mindestens 12 Wochen vor der Visite nicht gut vertragen wurde ○ der Patient nicht bereit oder in der Lage ist, die Einnahme dieses Medikaments in einer stabilen Dosis und Dosierungsschema während der gesamten Studie einzunehmen ○ Hinweis: Verwendung von therapeutischen oder kosmetischen Botulinumtoxin-

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Injektionen (z. B. Dysport®, BOTOX®, Xeomin®, Myobloc®, Jeuveau™) in Bereiche des Kopfes, des Gesichts oder des Halses innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Visite und während des gesamten Studienzeitraums verboten.</p> <p>6. Verwendung von Medikamenten, Diätmitteln (z. B. Grapefruitsaft) oder nicht pharmakologischen Behandlungen, die auf der Liste der verbotenen Begleitmedikamente oder -behandlungen stehen (siehe Protokollabschnitt 4.4.2 oder Protokollanhang 12.2), die nicht abgesetzt oder durch zulässige Alternativmedikamente oder -behandlungen ersetzt werden können.</p> <p>7. Verwendung von barbiturathaltigen oder opioidhaltigen Analgetika > 4 Tage/Monat in den 3 Monaten vor der ersten Visite nach Einschätzung des Prüfarztes oder während des Baselinezeitraums (Barbiturate sind für den Zeitraum 30 Tage vor dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums verboten) (siehe Protokollanhang 12.2).</p> <p>8. Weibliche Patientin ist schwanger, plant, während der Studie schwanger zu werden, oder stillt derzeit. Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei Visite 1 und Visite 2 einen negativen Urin-Schwangerschaftstest vorweisen.</p> <p>9. Ein EKG mit klinisch signifikanten Anomalien beim Screening (Visite 1), wie vom Prüfarzt festgestellt</p> <p>10. QTcF > 450 msec bei Männern und QTcF > 470 msec bei Frauen bei Visite 1, basierend auf dem EKG-Bericht des zentralen Prüfarzt</p> <p>11. Klinisch signifikante kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen nach Meinung des Prüfarztes, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinisch signifikante ischämische Herzerkrankung (z. B. instabile Angina pectoris) ○ Klinisch signifikante Herzrhythmus- oder Überleitungsstörungen (z. B. Vorhofflimmern, Herzblock zweiten oder dritten Grades) oder Risikofaktoren für Torsade de Pointes (z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, Bradykardie)

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor dem Visite 1 ○ Herzinsuffizienz, definiert als Funktionsklassifikationssystem der New York Heart Association, Klasse III oder IV <p>12. Bluthochdruck, definiert durch systolischen Blutdruck im Sitzen > 160 mm Hg oder diastolischen Blutdruck im Sitzen > 100 mm Hg bei Visite 1 oder Visite 2. Messungen der Vitalparameter, die diese Grenzwerte überschreiten, dürfen nur einmal wiederholt werden</p> <p>13. Klinisch signifikante Laborwerte ODER einer der folgenden Laborwerte bei Visite 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST > 1 × der ULN ODER ○ Gesamtbilirubin > 1 × ULN (außer bei Patienten mit einer Diagnose der Gilbert-Krankheit) ODER ○ Serumalbumin < 2,8 g/dL <p>14. Jede klinisch signifikante hämatologische, endokrine, kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre, pulmonale, renale, hepatische, gastrointestinale oder neurologische Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn eine solche Krankheit in der Vorgeschichte vorliegt, der Zustand jedoch seit mehr als einem Jahr vor der ersten Visite stabil ist und der Prüfarzt der Ansicht ist, dass die Teilnahme des Patienten an der Studie nicht beeinträchtigt werden kann, kann der Patient in die Studie aufgenommen werden. ○ Patienten, die wegen Nierenversagens eine Dialyse erhalten, sind ausgeschlossen. <p>15. Anamnese einer akuten Hepatitis innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening (Visite 1); oder chronische Hepatitis (einschließlich nichtalkoholischer Steatohepatitis); oder ein positives Ergebnis des Anti-Hepatitis-A-IgM-Antikörpers, des Hepatitis-B-Oberflächenantigens, des Anti-Hepatitis-C-Antikörpers oder des Anti-Hepatitis-E IgM-Antikörpertests beim Screening.</p> <p>16. Nach Ansicht des Prüfarztes sind psychiatrische Erkrankungen, Demenz, Epilepsie oder andere signifikante neurologische Störungen als Migräne.</p>

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Der Patient leidet an einer anderen gleichzeitigen Schmerzerkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die aktuelle Kopfschmerzerkrankung erheblich beeinflussen kann (z. B. Fibromyalgie, Gesichtsschmerzen).</p> <p>18. Erhebliches Risiko der Selbstverletzung auf der Grundlage der klinischen Befragung und der Antworten im C-SSRS oder der Verletzung anderer nach Ansicht des Prüfarztes; Patienten müssen ausgeschlossen werden, wenn sie in den letzten 6 Monaten über Suizidgedanken mit oder ohne Plan (d. h. Typ 4 oder 5 im C-SSRS) oder über suizidales Verhalten in den 6 Monaten vor den Untersuchungen bei Visite 1 oder Visite 2 berichten</p> <p>19. Bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte in den letzten 5 Jahren vor der ersten Visite, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom oder Gebärmutterhalskrebs in situ.</p> <p>20. Anamnese früherer gastrointestinaler Eingriffe oder gastrointestinaler Erkrankungen (z. B. Durchfallerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen), die die Absorption oder den Stoffwechsel der Studienintervention beeinträchtigen könnten; Patienten mit früheren bariatrischen Eingriffen am Magen (z. B. Magenband), die rückgängig gemacht wurden, sind nicht ausgeschlossen.</p> <p>21. Bei Visite 1 Konsum von Freizeitdrogen oder illegalen Drogen oder innerhalb des letzten Jahres Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit in der Vorgeschichte</p> <p>22. Positives Ergebnis beim Urin-Drogenscreening bei Visite 1, es sei denn, dies ist durch gleichzeitige Medikamenteneinnahme (z. B. Opioide, die zur Behandlung von Migräneschmerzen verschrieben wurden)</p> <p>23. Aktuelle Teilnahme an einer Studie mit einem Wirkstoff oder einem Produkt oder Teilnahme an einer solchen innerhalb der letzten 30 Tage vor der ersten Visite (einschließlich Studien mit vermarkteten Wirkstoffen oder Produkten).</p> <p>24. Frühere Exposition gegenüber</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Atogepant (AGN-241689 oder MK-8031)

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Injizierbare monoklonale Antikörper, die den CGRP-Signalweg blockieren, innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Visite ○ Ubrogapant und mehr als 3 Dosen Ubrogapant ○ Rimegepant und mehr als 3 Dosen Rimegepant <p>25. Überempfindlichkeit oder klinisch signifikante unerwünschte Reaktion auf einen CGRP-Antagonisten oder Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil der Studieninterventionen (Atogepant oder Placebo) in der Vorgeschichte.</p> <p>26. Bei einem der Prüfarzte, des Studienpersonals oder des Sponsors beschäftigt oder ein unmittelbares Familienmitglied (Eltern, Ehegatten, Geschwister oder Kinder)</p> <p>27. Der Patient hat eine Erkrankung oder befindet sich in einer Situation, die nach Ansicht des Prüfarztes ein erhebliches Risiko für den Patient darstellt, die Ergebnisse der Studie verfälschen kann oder die Teilnahme des Patienten an der Studie erheblich beeinträchtigen kann.</p> <p>28. Medizinische oder andere Gründe (z. B. die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die Studienabläufe nicht einhält, Termine nicht wahrnimmt oder plant, während der Studie umzuziehen), die nach Ansicht des Prüfarztes darauf hindeuten könnten, dass der Patient für die Studie ungeeignet ist.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 142 Standorten in 16 Ländern (China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Korea, Polen, Russland, Schweden, Spanien, dem Vereinigten Königreich, Taiwan, der Tschechischen Republik, und den Vereinigten Staaten) durchgeführt (Screening wurde an allen Standorten durchgeführt).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Therapie:</u></p> <p><i>Atogepant 60 mg:</i> Einmal täglich 60 mg Atogepant als orale Behandlung (Woche 0–12)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morgens: 1 Tablette 60 mg Atogepant und 1 Tablette 30 mg Placebo • Abends: 1 Tablette 30 mg Placebo und 1 Tablette 60 mg Placebo <p><i>Atogepant 30 mg:</i></p>

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zweimal täglich 30 mg Atogepant als orale Behandlung (Woche 0–12)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morgens: 1 Tablette 30 mg Atogepant und 1 Tablette 60 mg Placebo • Abends: 1 Tablette 30 mg Atogepant und 1 Tablette 60 mg Placebo <p><u>Vergleichstherapie</u></p> <p>Placebo als orale Behandlung (Woche 0–12)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morgens: 1 Tablette 30 mg Placebo und 1 Tablette 60 mg Placebo • Abends: 1 Tablette 30 mg Placebo und 1 Tablette 60 mg Placebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums gegenüber Baseline. Baseline ist definiert als die Anzahl der Migränetage während der letzten 28 Tage vor dem Randomisierungsdatum. <p>Sekundäre Zielkriterien (für alle Regionen außer Europa und Kanada)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Kopfschmerztage über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline • Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit akutem Medikamentengebrauch über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline • Mindestens 50%ige Verringerung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über 3 Monate • Veränderung des MSQ v2.1-Scores für die Einschränkung der Rollenfunktion in Woche 12 gegenüber Baseline • Veränderung des mittleren monatlichen Activity Impairment of Migraine (AIM-D)-Scores für Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline • Veränderung des mittleren monatlichen AIM-D-Scores für körperliche Beeinträchtigung über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sekundäre Zielkriterien (für Europa und Kanada)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Kopfschmerztage im Vergleich zur Baseline während der 12-wöchigen Behandlungszeitraum • Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage des akuten Medikamentengebrauchs gegenüber der Baseline während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Mindestens 50%ige Verringerung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über 3 Monate • Veränderung des HIT-6-Gesamtergebnisses in Woche 12 gegenüber Baseline • Veränderung des MSQ v2.1-Scores für die Einschränkung der Rollenfunktion in Woche 12 gegenüber Baseline <p>Weitere Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen von $\geq 25\%$, $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100 % Verbesserung (Reduktion) der monatlichen Migränetage in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 • Erreichen einer Verbesserung (Reduktion) der monatlichen Migränetage um $\geq 25\%$, $\geq 30\%$, $\geq 75\%$, 100 % im 3-Monat-Durchschnitt • Veränderung gegenüber Baseline bei den monatlichen Migränetagen in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 • Veränderung der monatlichen Kopfschmerztage gegenüber Baseline in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 • Veränderung gegenüber Baseline der monatlichen kumulativen Kopfschmerzstunden in den Wochen 1–4, 5–8, 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung der monatlichen Tage mit akutem Medikamentengebrauch in den Wochen 1–4, 5–8 und 9–12 gegenüber Baseline • Veränderung der monatlichen Triptaneinnahme in den Wochen 1–4, 5–8, 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums gegenüber Baseline

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber Baseline bei den monatlichen Tagen mit mäßigen/schweren Kopfschmerzen in den Wochen 1–4, 5–8, 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung gegenüber Baseline der monatlichen Tage mit schweren Kopfschmerzen in den Wochen 1–4, 5–8, 9–12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung gegenüber Baseline bei den wöchentlichen Migränetagen in den Wochen 1-4 • Patienten mit einem Migränetag am Tag 1 der Anfangsdosis und an jedem Tag der 6 Tage nach der Anfangsdosis • Veränderung des HIT-6-Total-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 4, 8 und 16 (für Europa und Kanada) • Veränderung des HIT-6-Total-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 4, 8, 12 und 16 (für alle Regionen außer Europa und Kanada) • Erreichen einer Verbesserung (Verringerung) des HIT-6-Total-Scores um mindestens 5 Punkte gegenüber Baseline in den Wochen 4, 8, 12 und 16 • Erreichen einer Bewertung von „viel besser“ oder „sehr viel besser“ in Woche 12, bewertet durch den PGI-C • Erreichen einer Bewertung von „zufrieden“ oder „äußerst zufrieden“ in den Wochen 4, 8 und 12, bewertet mit dem PSSM • Veränderung der prozentualen Fehlzeiten bei der Arbeit, der prozentualen Beeinträchtigung bei der Arbeit, der prozentualen Gesamtbeeinträchtigung und der prozentualen Beeinträchtigung bei Aktivitäten aufgrund von Migräne in den Wochen 4, 8 und 12 im Vergleich zur Baseline, bewertet mit dem WPAI:MIGRAINE • Veränderung des MIDAS-Total-Scores in Woche 12 gegenüber Baseline • Veränderung des MIDAS-Abwesenheits-Scores (Fragen 1, 3 und 5) in Woche 12 gegenüber Baseline

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MIDAS-Scores für Präsentismus (Fragen 2 und 4) in Woche 12 gegenüber Baseline • Veränderung des PGI-S-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 4, 8 und 12 • Veränderung gegenüber Baseline im MSQ v2.1 – Verhinderung der Rollenfunktion in den Wochen 4, 8, 12 und 16 • Veränderung des MSQ v2.1 – Einschränkung der Rollenfunktion in den Wochen 4, 8 und 16 gegenüber Baseline • Veränderung des MSQ v2.1 – Emotionale Verfassung in den Wochen 4, 8, 12 und 16 gegenüber Baseline • Veränderung des monatlichen AIM-D-Scores für die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 gegenüber Baseline • Veränderung des monatlichen AIM-D-Scores für körperliche Beeinträchtigung in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 gegenüber Baseline • Veränderung des mittleren monatlichen AIM-D-Scores im Bereich Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline (nur Europa und Kanada) • Veränderung des mittleren monatlichen AIM-D-Scores für körperliche Beeinträchtigungen über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline (nur Europa und Kanada) • Veränderung des monatlichen AIM-D-Total-Scores in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 und im Durchschnitt über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline • Veränderung des monatlichen Aktivitätsniveaus gegenüber Baseline in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung der monatlichen Aktivitätseinschränkung gegenüber Baseline in den Wochen 1-4, 5-8 und 9-12 und im Durchschnitt des 12-wöchigen Behandlungszeitraums • Veränderung des PHQ-9-Scores in Woche 12 gegenüber Baseline <p>Andere Gesundheitsergebnisvariablen</p>

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber Baseline im EQ-5D-5L-Index für das deskriptive System in den Wochen 1 bis 2, in bestimmten Zeitfenstern um die Wochen 4, 6, 8, 12 und Woche 16 • Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores gegenüber Baseline in den Wochen 1 bis 2, in bestimmten Zeitfenstern um die Wochen 4, 6, 8, 12 und Woche 16 • Veränderung des PROMIS-PI Gesamt-Scores in den Wochen 4, 8 und 12 gegenüber Baseline <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Klinische Laboruntersuchungen • Vitalparameter und körperliche Befunde • EKG • C-SSRS
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Schätzung der Anzahl an Ereignissen, welche benötigt werden, um Wirksamkeit bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts zu zeigen, basierte auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsunterschied von Atogepant zu Placebo bei der Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum beträgt -2 Tage die Standardabweichung beträgt 5,5 Tage • Der statistische Prüfplan der Studie testet den Gesamtfehler vom Typ I auf 5 %. • Signifikanzlevel von 0,025 (2-seitig) für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts. Sobald der primäre Endpunkt für jede Dosis bei 0,025 signifikant ist, werden die sekundären Endpunkte sequentiell getestet. Eine Stichprobengröße von 250 randomisierten Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe wird benötigt, um bei einer Power von mindestens 96 % einen Behandlungsunterschied zwischen zwei Atogepant Dosen und Placebo für den primären Wirksamkeitsendpunkt nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant und es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein automatisiertes Interactive Web Response System (IWRS) wurde zur Verwaltung der Randomisierung und der Interventionszuweisung eingesetzt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Atogepant 60 mg einmal täglich; Atogepant 30 mg zweimal täglich, Placebo).</p> <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografischer Region (Nordamerika, Europa, Japan, China, Andere) • Akuter Kopfschmerz-Medikamentenübergebrauch (ja und nein), definiert als Verwendung von Triptanen an ≥ 10 Tagen oder Verwendung von Ergotika an ≥ 10 Tagen oder Verwendung von einfachen Analgetika (d. h. Aspirin, nichtsteroidale Antirheumatika oder Paracetamol) an ≥ 15 Tagen oder Verwendung einer Kombination von Triptanen, Ergotika oder einfachen Analgetika an ≥ 10 Tagen. • Exposition gegenüber Medikamenten zur Migräneprevention (derzeitige Verwendung, frühere Verwendung oder nie verwendet) <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Studienteilnehmer mit derzeitiger oder früherer Verwendung werden anhand der Anzahl der bisherigen Therapien weiter stratifiziert: „0 oder ≥ 1 erfolglose Therapien mit Arzneimitteln mit demselben Wirkmechanismus“ oder „2 – 4 erfolglose Therapien mit Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkmechanismen“ ○ Die Randomisierung von Patienten, die derzeit ein Arzneimittel zur Migräneprevention einnehmen ist auf 15 % der Patienten begrenzt
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Ein IWRS wurde zur Verwaltung der Randomisierung und der Interventionszuweisung eingesetzt.</p> <p>Die Studieninterventionen wurden mit den Nummern der Studieninterventionskits gekennzeichnet. Das IWRS-System teilte dem Studienzentrum zum Zeitpunkt der Randomisierung die spezifische(n) Nummer(n) des Medikamentenkits für jeden randomisierten</p>

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnehmer mit. Die Standorte gaben die Studienintervention gemäß den IWRS-Anweisungen aus. Die Standorte meldeten sich auch bei späteren Visiten beim IWRS an, um eine Kit-Nummer für die Ausgabe der Studienintervention zu erhalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ein IWRS wurde zur Verwaltung der Randomisierung und der Interventionszuweisung eingesetzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Atogepant-Tabletten und das entsprechende Placebo werden in identischen Blistern geliefert, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Alle Studienteilnehmer werden angewiesen, ihre Studienintervention zweimal täglich (d. h. 2 Tabletten morgens und 2 Tabletten abends) zu ungefähr denselben Zeiten einzunehmen. Patienten erhalten daher entweder Placebo zweimal täglich, Atogepant 30 mg zweimal täglich oder eine morgendliche Dosis von Atogepant 60 mg mit einer abendlichen Dosis Placebo.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Analyse Der primäre Endpunkt wurde mit einem mixed model for repeated measures (MMRM) analysiert. In das Modell fließen Behandlungsgruppe, Visite (abgeleitet als Wochen 1-4, 5-8 und 9-12), Region, akute Migräne-Medikamente zu Baseline (Medikamentenübergebrauch ja/nein), derzeitige und frühere Anwendung von Medikamenten zur Migräneprävention und die Anzahl der fehlgeschlagenen Medikamente mit einzigartigen Wirkmechanismen (Derzeitige Anwendung und „0 oder ≥ 1 erfolglose Therapien mit Arzneimitteln mit dem gleichen Wirkmechanismus“, Derzeitige Anwendung und „2 – 4 erfolglose Therapien mit

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkmechanismen“, nur frühere Anwendung und „0 oder ≥ 1 erfolglose Therapien mit Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkmechanismen“, nur frühere Anwendung und „2 – 4 erfolglose Therapien mit Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkmechanismen“, nie angewendet und die Interaktion Behandlungsgruppe/Visite als kategoriale feste Effekte und Baselinewerte und die Interaktion zwischen Baseline und Visite als Kovariaten.</p> <p>Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird verwendet, um die Kovarianz der wiederholten Messungen innerhalb eines Studienteilnehmers zu modellieren. Die Kenward-Roger-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner verwendet. Die Analyse wird auf der Grundlage aller Post-Baseline-Werte durchgeführt, wobei nur die beobachteten Fälle ohne Imputation der fehlenden Werte verwendet werden. Paarweise Kontraste im MMRM-Modell werden verwendet, um die paarweisen Vergleiche der einzelnen Atogepant-Dosen mit Placebo durchzuführen. Nur Daten, die während der Doppelblindphase erhoben wurden, werden in die Analyse einbezogen. Die Studienteilnehmer werden immer auf der Grundlage der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe analysiert.</p> <p>Sekundäre Analyse</p> <p>Die Endpunkte Kopfschmerztage, Tage mit akutem Medikamentengebrauch, MSQ v2.1-Score für die Einschränkung der Rollenfunktion, AIM-D-Score für die Durchführung täglicher Aktivitäten, AIM-D-Score für körperliche Beeinträchtigungen und der HIT-6-Total-Score wurden auf die gleiche Weise analysiert wie der primäre Endpunkt.</p> <p>Der 50%ige Responder, definiert als Patient, bei dem der 3-Monats-Durchschnitt der monatlichen Migränetage im Vergleich zum Baselinewert um mindestens 50 % gesunken war, wurde für jeden Patienten ermittelt. Ein logistisches Regressionsmodell wurde verwendet, um die 50%-igen Responder über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum zu analysieren. Das Analysemodell umfasste die Behandlungsgruppe, die Region, akute Medikation während Baseline (Medikamentenüberdosierung ja/nein) und derzeitige und vorherige Verwendung von Migräne-Prophylaxe und die Anzahl</p>

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>fehlgeschlagener Therapien mit einzigartigem Wirkmechanismus als feste Faktoren; Baselinewerte als Kovariat. Die Analyse wird auf der Grundlage aller Post-Baseline-Werte durchgeführt, wobei nur die beobachteten Fälle ohne Imputation der fehlenden Werte verwendet werden.</p> <p>Der Behandlungsunterschied als Odds Ratio zwischen jeder Atogepant-Dosisgruppe und Placebo wurde anhand dieses Modells geschätzt und anhand dieses Modells getestet.</p> <p>Weitere Analysen</p> <p>Für ausgewählte Tagebuch-Variablen mit einem kontinuierlichen Bereich werden die Analysen in ähnlicher Weise durchgeführt wie bei der primären Analyse, wobei der Schwerpunkt wiederum auf den paarweisen Vergleichen der einzelnen Gruppe zu Placebo liegt. Der Baselinewert im primären MMRM-Modell wird durch den entsprechende Endpunkt-Baselinewert ersetzt.</p> <p>Für die Analyse der wöchentlichen Daten wird der Baselinewert als monatlicher Baselinewert geteilt durch 4 definiert, und die Veränderung der wöchentlichen Migränetage gegenüber Baseline wird für aufeinanderfolgende 7-Tage-Zeiträume, beginnend mit Tag 1, berechnet. Nach Behandlungsbeginn wird die Anzahl der Kopfschmerztage in aufeinanderfolgenden, sich nicht überschneidenden 1-Wochen-Zeiträumen (d. h. 7 Tage) gezählt. Kopfschmerzen, die in einen nachfolgenden 1-Wochen-Zeitraum hineinreichen, werden (mit aufgezeichnetem Schweregrad und Dauer) als in jedem Zeitraum auftretend gezählt. Wenn ein eDiary-Zeitraum nach der Baseline für einen Patienten mindestens 4, aber weniger als 7 Tage Daten enthält, wird der anteilige Ansatz verwendet. Wenn ein Patient weniger als 4 Tage Kopfschmerzdaten meldet, werden die beobachteten Zählungen des Patienten in diesem bestimmten 7-Tage-eDiary-Zeitraum für diesen Zeitraum auf fehlend gesetzt.</p> <p>Für Variablen, bei denen die Daten im Wesentlichen binär sind, werden Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen mit logistischer Regression für Variablen mit nur einer Post-Baseline-Bewertung oder mit einem verallgemeinerten linearen gemischten Modell für Variablen mit mehreren Post-Baseline-Bewertungen durchgeführt.</p>

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen wurden anhand der Sicherheitspopulation durchgeführt, die aus allen Studienteilnehmern bestand, die die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten. Kontinuierliche Variablen wurden nach Anzahl der Studienteilnehmer und Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Q1, Q3, Minimal- und Maximalwert zusammengefasst. Die kategorialen Variablen wurden nach Anzahl und Prozentsatz der Studienteilnehmer zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nordamerika; Europa; Ostasien) <p>Weitere Subgruppenanalysen für folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline • Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Kopfschmerztage während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline • Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit akutem Medikationsgebrauch während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline • Mindestens 50%ige Verringerung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über 3 Monate • Mindestens 75%ige Verringerung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über 3 Monate <p>Mindestens 100%ige Verringerung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über 3 Monate</p> <p>Subgruppen Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: < 40 Jahre; 40 bis < 65 Jahre ; ≥ 65 Jahre • Geschlecht: Männlich; Weiblich • Ethnie: Weiß; Asiatisch; Andere • BMI: Untergewichtet bis normal (< 25); Übergewichtig (≥ 25-< 30); Adipös (≥ 30) • Monatliche Migränetage zu Baseline: < 18 Tage; ≥ 18 Tage

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Akuter Medikamentenübergebrauch: Ja; Nein • Aktuelle Einnahme eines Medikaments zur Migräneprävention: Ja; Nein • Frühere Einnahme eines Medikaments zur Migräneprävention mit nachgewiesener Wirksamkeit: Ja; Nein • Verwendung von Medikamenten zur Migräneprävention und Anzahl der Misserfolge: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktuelle Verwendung ○ Nur frühere Verwendung und „0 oder ≥ 1 erfolglose Therapien mit Arzneimitteln mit demselben Wirkmechanismus“ ○ Nur frühere Verwendung und „≥ 2 erfolglose Therapien mit Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkmechanismen“ ○ Weder aktuelle noch frühere Verwendung • Anzahl an erfolglosen Therapien mit Arzneimitteln zur Migräneprävention <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktuelle Verwendung oder frühere Verwendung und „0 fehlgeschlagene Therapien“ ○ Aktuelle oder frühere Verwendung und „≥ 1 erfolglose Therapien mit Arzneimitteln mit demselben Wirkmechanismus“ ○ Aktuelle oder frühere Verwendung und „≥ 2 erfolglose Therapien mit Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkmechanismen“ ○ Weder aktuelle noch frühere Verwendung <p>Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse für fehlende Daten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Das ANCOVA-Modell umfasst die Behandlung, die Region, akute Migränemedikation während Baseline (Medikamentenüberdosierung ja/nein), aktuelle oder frühere Verwendung von Migräneprävention und die Anzahl an fehlgeschlagenen Therapien mit einzigartigem Wirkmechanismus und Baselinewerte. Der Behandlungsunterschied zwischen Atogepant und Placebo wird geschätzt und zusammen mit dem entsprechenden 95 %-KI und dem nominalen p-Wert für die Überlegenheitsprüfung.

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Eine weitere Sensitivitätsanalyse wird auf der Grundlage einer Imputation mit Studienteilnehmern aus derselben Behandlungsgruppe mit beobachteten Daten unter der Missing-at-Random (MAR) -Annahme durchgeführt. Für die fehlenden Daten von Studienteilnehmern, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben, wird die Annahme getroffen, dass sie dem Profil von Studienteilnehmern derselben Behandlungsgruppe mit beobachteten Daten entsprechen. ○ Der Copy-Reference-Ansatz ist eine Art von Pattern-Mixture-Modell (PMM), bei denen die fehlenden Daten (nicht bei Randomisierung) durch wiederholte Analysen über das referenzbasierte Verfahren der multiplen Imputation (MI) ersetzt werden. Mit diesem Ansatz soll die Robustheit der MMRM-Analyse gegenüber einer möglichen Verletzung der MAR-Annahme in der primären Analyse geprüft werden. • Sensitivitätsanalyse für eine mögliche Verletzung der Normalitätsannahme: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei dieser Sensitivitätsanalyse wird das Verfahren der MI in Verbindung mit robuster Regression verwendet, um die Robustheit der primären MMRM-Analyse gegenüber einer möglichen Verletzung der Normalitätsannahme zu bewerten.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<ul style="list-style-type: none"> a) Anzahl aller randomisierten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 60 mg: 262 Patienten • Atogepant 30 mg: 257 Patienten • Placebo: 259 Patienten b) Anzahl an behandelten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 60 mg: 261 Patienten • Atogepant 30 mg: 257 Patienten • Placebo: 255 Patienten c) Anzahl an Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 60 mg: 256 Patienten

PROGRESS-Studie (Atogepant)		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Atogepant 30 mg: 253 Patienten • Placebo: 246 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Atogepant-Arm 60 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert: 262 Patienten • Behandelt: 261 Patienten • Studienabbruch: 29 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ UE 3,4 % ○ Mangelnde Wirksamkeit 0,4 % ○ Rücktritt des Studienteilnehmers 5,3 % ○ Lost to Follow-Up 1,1 % ○ Verstoß gegen das Protokoll 0,8 % ○ Nichteinhaltung der Studienmedikation 0 % <p>Atogepant-Arm 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert: 257 Patienten • Behandelt: 257 Patienten • Studienabbruch: 26 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ UE 5,1 % ○ Mangelnde Wirksamkeit 0,8 % ○ Rücktritt des Studienteilnehmers 2,7 % ○ Lost to Follow-Up 0,4 % ○ Verstoß gegen das Protokoll 1,2 % ○ Nichteinhaltung der Studienmedikation 0 % <p>Placebo-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert: 259 Patienten • Behandelt: 255 Patienten • Studienabbruch: 29 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ UE 3,9 % ○ Mangelnde Wirksamkeit 1,9 % ○ Rücktritt des Studienteilnehmers 3,1 % ○ Lost to Follow-Up 0 % ○ Verstoß gegen das Protokoll 1,9 % ○ Nichteinhaltung der Studienmedikation 0,4 %
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: 11.03.2019</p> <p>Studienende: 20.01.2022</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

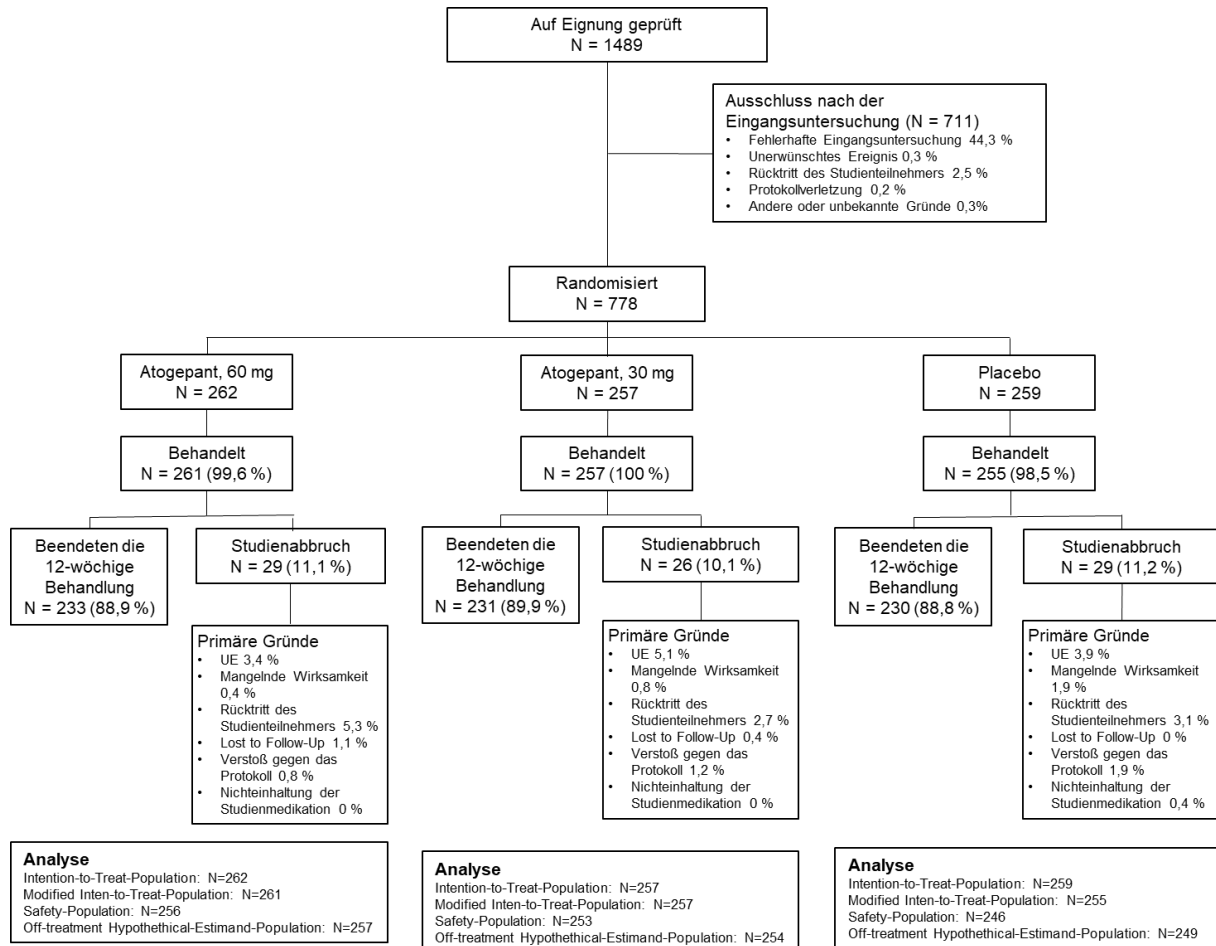


Abbildung 4-35: Patientenfluss der Studie PROGRESS zu Woche 12

Komparator 1: Erenumab

Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBERTY aus Modul 4 des Erenumab-Dossiers [44]

LIBERTY-Studie		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel dieser Studie bestand darin, die Sicherheit und Wirksamkeit von AMG334 (Erenumab) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit episodischer Migräne zu bestimmen, bei denen bereits 2 – 4 prophylaktische Therapien nicht erfolgreich waren.

LIBERTY-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	12-wöchige, randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie mit 2 Behandlungsarmen bei Patienten mit episodischer Migräne und 2 – 4 fehlgeschlagenen prophylaktischen Therapien in der Anamnese.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1</u> Vor Einschluss des ersten Patienten: Veränderung der Dosis von 70 mg zu 140 mg und Änderung der Fallzahl entsprechend der aktualisierten Fallzahlkalkulation.</p> <p><u>Amendment 2</u> Nach Abschluss der Rekrutierung: Aufgrund einer HTA-Beratung und wegen des EU-weiten Harmonisierungsverfahrens für Amitriptylin wurde eine zusätzliche explorative Analyse aufgenommen. Von dieser Änderung waren weder das primäre Ziel, noch die Population oder primäre und sekundäre Endpunkte der Studie betroffen.</p> <p><u>Amendment 3</u> Verlängerung der OLE Phase</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u> Erwachsene: Alter > 18 - < 65 Jahre Dokumentierte Migräne in der Vorgeschichte über mindestens 12 Monate vor dem Screening entsprechend der International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-12) Durchschnittlich 4 bis 14 Tage/Monate mit Migränesymptomen (basierend auf den ICHD-12-Kriterien) über die letzten 3 Monate vor dem Screening basierend auf entsprechenden Berichten <15 Tage/Monat mit Kopfschmerzsymptomen (d. h. Migräne und andere als Migräne) Die Patienten müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 – 4 der folgenden prophylaktischen Migränebehandlungen fehlgeschlagen: Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin, Valproat/Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan, lokal angewandte Produkte (z. B. Oxeteron oder Pizotifen) • Therapieversagen auf eine UND Therapieversagen auf oder keine Eignung für eine zweite der folgenden Substanzen: Propranolol ODER Metoprolol, Topiramat, Flunarizin • Therapieversagen auf oder keine Eignung für Valproat oder Divalproex <p>Dabei sind die folgenden Definitionen anzuwenden:</p>

LIBERTY-Studie		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapieversagen aufgrund von mangelnder Wirksamkeit ist definiert als „keine bedeutsame Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit nach Einnahme der entsprechenden Medikation für eine adäquate Zeit (mindestens 2 bis 3 Monate werden von den Behandlungsleitlinien der European Headache Federation empfohlen) in allgemein anerkannten Dosierungen basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes innerhalb der letzte 5 Jahre vor dem Screening“</p> <p>Therapieversagen aufgrund von mangelnder Verträglichkeit ist definiert als „dokumentierter Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse durch das entsprechende Arzneimittel zu irgendeiner Zeit vor der Studie“</p> <p>„Nicht geeignet“ zum Zwecke der Studie ist definiert als „der Patient wird aus medizinischen Gründen für eine Therapie als nicht geeignet betrachtet, solche Gründe können Kontraindikationen oder Vorsichtsmaßnahmen im lokalen Label, nationalen Leitlinien oder anderer lokal bindender Dokumente oder anderer medizinisch relevante Gründe“, bestätigt durch den behandelnden Arzt.</p> <p>Während der Baseline-Phase: Migränehäufigkeit liegt zwischen 4 bis 14 Migränetagen, bestätigt durch das elektronische Migränetagebuch (eDiary) Mindestens 80%ige Compliance beim Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Älter als 50 Jahre bei Ausbruch der Migräne Unfähig, die Migräne von anderen Kopfschmerzen zu unterscheiden Cluster-Kopfschmerz oder hemiplegischer Migränekopfschmerz in der Vorgeschichte Therapieversagen auf bereits mehr als 4 der folgenden prophylaktische Migränetherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin, Valproat/Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan, lokal angewandte Produkte (z. B. Oxeteron oder Pizotifen) <p>Anwendung einer medikamentösen Migräne-Prophylaxe innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder eines Migräne-Medizinprodukts oder einer Anwendung innerhalb eines Monats vor Beginn der Baseline-Phase oder während der Baseline-Phase</p> <p>Vorangegangene Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A im Kopf- oder Nackenbereich (einschließlich kosmetischer oder anderer zugelassener Indikationen für Botox®) innerhalb von 4 Monaten vor Beginn der Baseline-Phase Anwendung eines der folgenden Arzneimittel unabhängig von der Indikation ein Monate vor Beginn der Baseline-Phase oder während der Baseline-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergotamine oder Triptane an ≥ 10 Tagen/ Monat oder

LIBERTY-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einfache Schmerzmittel (NSAIDs, Acetaminophen, Paracetamol) an ≥ 15 Tagen/ Monat oder - Opioid- oder butalbitalhaltige Schmerzmitteln an ≥ 4 Tagen/Monat <p>Falls während der Studie eine durch das Studiendesign ausgeschlossene Medikation oder Medizinprodukt (z.B. okzipitale Nervenstimulatoren, transkranielle Magnetstimulation) benötigt wird</p> <p>Aktive chronische Schmerzsyndrome (z.B. Fibromyalgie oder chronischer Beckenschmerz)</p> <p>Vorliegen einer schweren psychiatrischen Erkrankung (wie Schizophrenie, bipolare Störung oder Typ-B-Persönlichkeitsstörung, welche die Fähigkeit, klinische Ergebnisse richtig zu berichten, beeinträchtigen) – aktuell oder in der Vorgeschichte</p> <p>Vorliegen von Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening, basierend auf der Krankenakte oder vom Patienten selbst berichtet</p> <p>Aktuelles Vorliegen einer Depression basierend auf einem BDI-II Gesamtscore von >19 beim Screening. Patienten mit einer Angststörung und/oder einer Depression dürfen an der Studie teilnehmen, sofern sie von ihrem Prüfarzt als stabil eingeschätzt werden und nicht mehr als eine Medikation pro Erkrankung einnehmen. Diese Patienten müssen über 3 Monate vor Beginn der Baseline-Phase auf einer stabilen Dosis eingestellt sein.</p> <p>Vorgeschichte einer Anfallserkrankung oder andere schwerwiegende neurologische Erkrankungen außer Migräne</p> <p>Auswahl „JA“ bei Item 4 oder 5 im Abschnitt Suizidgedanken auf der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), wenn diese Gedanken in den vergangenen 6 Monaten auftraten oder „JA“ bei irgendeinem Item im Abschnitt Suizidales Verhalten außer „Non-Suicidal Self-Injurious Behavior“, wenn dieses Verhalten in den vergangenen 2 Jahren auftrat.</p> <p>Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina pectoris oder Koronararterien-Bypass Operation oder andere Revaskularisationsoperationen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening</p> <p>Diagnostizierte Anomalien im EKG-, die ein bedeutsames Sicherheitsrisiko für Studienteilnehmer darstellen – aktuell oder in der Vorgeschichte Vorgeschichte einer Malignität eines Organsystems (außer Basalzellkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ), behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre, unabhängig davon, ob es Anhaltspunkte für lokales Wiederauftreten oder Metastasen gibt</p> <p>Lebererkrankung aus der Vorgeschichte oder Gesamtbilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$ oder ALT oder AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, festgestellt durch das Zentrallabor beim Screening Schwangere oder stillende Frauen Gebärfähige Frauen, definiert als alle Frauen, die physiologisch</p>

LIBERTY-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dazu in der Lage sind, schwanger zu werden außer sie wenden eine hoch effektive Methode der Kontrazeption während der Behandlung mit und für 110 Tage nach Beendigung der Applikation der Studienmedikation, an.</p> <p>Hoch effektive Kontrazeptionsmethoden schließen die folgenden ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Abstinenz (wenn es im Einklang mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin steht). Periodische Abstinenz (z.B. nach Kalender, Ovulation, symptothermaler Methode, Post-Ovulation-Methoden) und Coitus interruptus stellen keine akzeptierten Methoden der Kontrazeption dar • Weibliche Sterilisation (operative bilaterale Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie), vollständige Hysterektomie oder Tubenligatur mindestens 6 Wochen vor Applikation der Studienmedikation. Bei Vorliegen einer Ovariectomie allein muss eine Untersuchung der Hormonlevel zum Ausschluss einer Schwangerschaft durchgeführt werden. • Männliche Sterilisation (mindestens 6 Monate vor dem Screening). Bei weiblichen Studienteilnehmern sollte der vasktomierte männliche Partner der einzige Partner sein. • Anwendung einer oralen (Östrogen und Progesteron), injizierten oder implantierten hormonellen Kontrazeptionsmethode oder Einsetzen eines Intrauterinpeessars oder einer Hormonspirale oder andere Formen der hormonellen Kontrazeption mit vergleichbarer Wirksamkeit (Versagensrate < 1 %), z.B. Vaginalring oder Verhütungspflaster - Kommt eine orale Kontrazeptionsmethode zum Einsatz, sollte die Frau vor Einnahme der Studienmedikation mindestens über 3 Monate stabil eingestellt sein <p>Frauen werden nach 12 Monaten natürlicher (spontaner) Amenorrhö mit einem passenden klinischen Profil (z.B. passendes Alter, vasomotorische Symptome) als postmenopausal und nicht gebärfähig betrachtet oder wenn sie eine operative bilaterale Ovariectomie (mit oder ohne Hysterektomie), vollständige Hysterektomie oder Tubenligatur mindestens 6 Wochen vor Applikation der Studienmedikation hatten. Bei Vorliegen einer Ovariectomie allein muss eine Untersuchung der Hormonlevel zum Ausschluss einer Schwangerschaft durchgeführt werden.</p> <p>Einnahme anderer Prüfpräparate innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Studieneinschluss oder bevor der erwartete pharmakodynamische Effekt auf den Baseline-Wert zurückgeht, je nach dem, was länger dauert</p> <p>Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation oder den Hilfsstoffen in der Vorgeschichte</p>

LIBERTY-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Jegliche frühere Exposition gegenüber Prüfpräparaten mit Wirkung auf CGRP einschließlich früherer AMG334-Studien Nach bestem Wissen des Patienten oder Prüfarztes ist es unwahrscheinlich, dass der Patient dazu in der Lage ist, alle vom Protokoll vorgegebenen Studienvisiten oder -prozeduren zu absolvieren und/oder alle nötigen Studienverfahren zu erfüllen (z.B. eigenständiges Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, Durchführung in 59 Studienzentren in folgenden 16 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Doppelblinde Behandlungsphase: Zwei Injektionen von jeweils 70 mg AMG334 (entsprechend einer Gesamtdosis von 140 mg) oder Placebo wurden bei jeder Dosierungsvisite (Tag 1, Wochen 4 und 8) durch qualifizierte Studienmitarbeiter appliziert. In der offenen Behandlungsphase werden zwei Injektionen von jeweils 70 mg AMG334 (entsprechend einer Gesamtdosis von 140 mg) bei jeder Dosierungsvisite (Wochen 12, 16, 20, 24 usw.) durch qualifizierte Studienmitarbeiter appliziert. Die Dosis des Prüfpräparats war fix und wurde nicht für einzelne Patienten während der Studie angepasst. Es gab keine zeitlichen Einschränkungen bei der Administration (z.B. zeitliche Nähe zu Mahlzeiten, Schlafenszeiten oder Aktivitäten)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Erreichen einer mindestens 50%igen Reduktion der Migränetage/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase (50 %-Responderrate) vs. Baseline <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Veränderung der Migränetage/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Veränderung in der Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ des MPFID im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Veränderung in der Domäne „Physische Beeinträchtigung“ des MPFID im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Veränderung der Tage/Monat mit Akutmedikation für Migräne im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Erreichen einer mindestens 75%igen Reduktion der Migränetage/Monat im letzten Monat (Monat 3) der

LIBERTY-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>doppelblinden Behandlungsphase (75 %-Responderrate) vs. Baseline</p> <p>Erreichen einer 100%igen Reduktion der Migränetage/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase (100 %-Responderrate) vs. Baseline</p> <p>Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Anti-Drug-Antikörpern in dieser Patientenpopulation</p> <p>Explorative Zielkriterien der doppelblinden Behandlungsphase:</p> <p>Veränderung der Migränetage/Monat von Baseline zu jedem Monat der doppelblinden Behandlungsphase</p> <p>Kumulative Veränderung der Migränetage/Monat zu Baseline während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase</p> <p>Veränderung der Migräneattacken/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung der „Tage mit Beeinträchtigung“/Monat gemessen mit dem MPFID im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung im HIT6 im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung der EQ-5D-5L Lebensqualität im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung im WPAI-Headache Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der Aktivität und Subscores im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung im BDI-II-Wert von Baseline bis Monat 3</p> <p>Veränderung der CGRP-Blutwerte von Baseline bis Monat 3 als potenzieller PD Biomarker in Korrelation mit Wirksamkeitsendpunkten</p> <p>Subgruppenanalyse des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte an Monat 3 bei Patienten mit Therapieversagen auf oder nicht-Eignung für multiple spezifische Prophylaktika (Propranolol oder Metoprolol, Topiramal, Flunarizin, Amitriptylin und Valproat)</p> <p>Explorative Zielkriterien in der offenen Phase:</p> <p>Veränderung der Migränetage/Monat von Baseline in der offenen Phase, Erreichen einer mindestens 50/75/100%igen Reduktion der Migränetage/Monat von Baseline in der offenen Phase (50/75/100 %-Responderrate)</p> <p>Veränderung der Scores des MPFID, HIT-6, EQ-5D-5L, WPAI-Headache und BDI-II von Baseline in der offenen Phase</p> <p>Veränderung der Migränetage/Monat von Woche 12 bis 24 bei Patienten, die von Placebo auf AMG334 140 mg wechseln</p> <p>Erreichen einer mindestens 50%igen Reduktion der Migränetage/Monat von Woche 12 bis 24 bei Patienten, die von Placebo auf AMG334 140 mg wechseln</p>

LIBERTY-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung in der Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ des MPFID von Woche 12 bis 24 bei Patienten, die von Placebo auf AMG334 140 mg wechseln Veränderung in der Domäne „Physische Beeinträchtigung“ des MPFID von Woche 12 bis 24 bei Patienten, die von Placebo auf AMG334 140 mg wechseln Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Anti-Drug-Antikörpern
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einem zweiseitigen alpha-Level von 0,05, mit 90%iger Power, werden 220 Patienten (n=110 pro Behandlungsgruppe) benötigt, um eine in etwa 20%ige absolute Verbesserung der Responderrate – definiert als 50%ige Reduktion der Migränetage – benötigt, wenn man von einer 18 %-Responderrate in der Placebogruppe ausgeht (äquivalent zu einer OR=2,8). Dieser Fallzahlberechnung lag die Annahme zugrunde, dass ein ähnlicher Behandlungseffekt wie in einer früheren AMG334-Studie zu episodischer Migräne erzielt werden soll.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend. Zwischenanalyse war keine geplant, die Studie wurde regelhaft zu Ende geführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern stratifiziert nach Migränetagen automatisiert, erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war nach der monatlichen Migränekopfschmerzhäufigkeit stratifiziert: 4-7 Migränetage/ Monat während der Baseline-Phase vs. 8-14 Migränetage/Monat während der Baseline-Phase.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Um sicherzustellen, dass die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen unverzerrt blieb und vor Patienten und Prüfarzten sowie deren Mitarbeitern geheim gehalten werden konnte, wurden die Randomisierungsnummern mit folgendem Vorgehen generiert. Eine Randomisierungsliste wurde vom Interactive Response Technology (IRT)-Provider unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern stratifiziert nach Migränetagen automatisiert, erstellt. Diese Randomisierungsnummern sind mit den unterschiedlichen Behandlungsarmen verbunden und diese wiederum mit

LIBERTY-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Medikationsnummern. Eine separate Medikationsliste wurde von oder unter der Verantwortlichkeit von Novartis Drug Supply Management unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Medikationsnummern zu Packungen mit dem Prüfpräparat automatisiert, erstellt. Der Randomisierungsplan für die Patienten wurde von einem Mitglied der Randomisierungsgruppe überprüft und freigegeben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zur Visite 101 wurden alle Patienten mit einem IRT-System in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierungsliste wurde vom IRT-Provider erstellt. Der Prüfarzt oder sein Vertreter kontaktierte das IRT nachdem er bestätigt hatte, dass der Patienten alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Das IRT teilte dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die verwendet wurde, um den Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuordnen und um eine Medikationsnummer für das erste Paket an Studienmedikation für diesen Patienten zu bestimmen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Patienten, Prüfärzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office. 2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren. <p>Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe Punkt 2 bei Item 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für die Analyse des primären Endpunkts wurde die 50 %-Responderrate hinsichtlich der Anzahl an Migränetagen/Monat zwischen Baseline und Monat 3 zwischen den Behandlungsgruppen AMG334 vs. Placebo verglichen.</p> <p>Um den Zusammenhang zwischen der 50 %-Responderrate und der Behandlung bewerten zu können, wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test angewandt, stratifiziert nach der Migränehäufigkeit (4-7 und 8-14 Migränetage/Monat) mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05. Der p-Wert des Tests sowie das geschätzte Odds Ratio zwischen AMG334 und</p>

LIBERTY-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Placebo mit dazugehörigem 95 %-Konfidenzintervall wurden berichtet. Patienten ohne Angaben zu Migränetagen/Monat an Monat 3 wurden als Non-Responder ausgewertet.</p> <p>Für die Sensitivitätsanalyse kamen zwei Modelle zum Einsatz:</p> <p>1) Logistische Regression, wobei Patienten mit fehlenden Angaben zu Migränetagen/Monat an Monat 3 als Non-Responder imputiert wurden.</p> <p>2) General linear mixed model (GLMM) ohne Imputation von fehlenden Angaben zu Migränetagen/Monat an Monat 3. Zusätzlich wurden multiple Imputationstechniken unter Anwendung von Missing-at-random- und Missing-not-at-random-Ansätzen eingesetzt um die Auswirkung fehlender Daten auf die Interpretation der Ergebnisse der doppelblinden Behandlungsphase abzuschätzen.</p> <p>Für die Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden die Responderraten analog zur Methode für den primären Endpunkt ausgewertet. Kontinuierliche Endpunkte wurden mit einem linearen Modell mit gemischten Effekten einschließlich Behandlungsgruppe, Baselinewert, Stratum, Visite und Interaktion der Behandlungsgruppe mit der Visite analysiert – ohne Imputation fehlender Werte.</p> <p>Für die Analysen der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen betroffener Patienten nach Systemorganklasse und Preferred Term pro Behandlungsgruppe in der doppelblinden Behandlungsphase ausgewertet.</p> <p>Veränderungen in Laborwerten und Vitalzeichen ab Baseline wurden pro Visite und Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p> <p>Die Inzidenz und Häufigkeit von Patienten, die Anti-AMG334-Antikörper entwickeln, wurde zu jeder Zeit tabellarisch pro Behandlungsgruppe für die doppelblinde Behandlungsphase dargestellt. Für die offene Behandlungsphase wurden an die Follow-Up-Zeit angepasste Inzidenzraten von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen insgesamt und pro randomisierte Behandlungsgruppe ausgegeben.</p> <p>Subgruppenanalysen (ggf. nach Altersgruppe, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht und Region) wurden für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Laborwerte und Vitalzeichen wurden über die Zeit zusammengefasst und als Shift-Tabellen ausgegeben.</p> <p>Die explorativen Endpunkte wurden während der doppelblinden Behandlungsphase wie folgt ausgewertet:</p> <p>Kontinuierliche Endpunkte wurden mit einem linearen Modell mit gemischten Effekten einschließlich Behandlungsgruppe, Baselinewert, Stratum, Visite und Interaktion der Behandlungsgruppe mit der Visite analysiert – ohne Imputation</p>

LIBERTY-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>fehlender Werte. Der Behandlungsunterschied zwischen AMG334 und Placebo wurde mit dazugehörigem 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert berichtet. Für die Analyse der explorativen Endpunkte in der offenen Behandlungsphase wurde pro Behandlungsgruppe pro Visite deskriptive Statistik ausgegeben. Bei kontinuierlichen Endpunkte beinhaltet dies die Anzahl der Patienten, Mittelwert und Standardfehler.</p> <p>Bei kategoriellen Endpunkten wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Keine formalen Tests wurden durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden an Woche 12 in den folgenden Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 46 Jahre vs. ≥ 46 Jahre) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat) <p>Abgesehen von diesen und der Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse in der offenen Behandlungsphase (siehe 12a) waren keine weiteren Subgruppenanalysen a priori definiert. Sensitivitätsanalysen sind bereits unter 12a beschrieben.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Abbildung
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Gesamt: n=246</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMG334: n=121 • Placebo: n=125 <p>b) Gesamt: n=243</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMG334: n=119 • Placebo: n=124 <p>c) Gesamt: n=200</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMG334: n=119 • Placebo: n=124
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	3 Patienten haben die Studie nach Randomisierung abgebrochen und keine Studienmedikation erhalten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Screening Phase: 0-2 Wochen</p> <p>Baseline-Phase: 4 Wochen</p> <p>Doppelblinde Behandlungsphase: 12 Wochen</p> <p>Offene Behandlungsphase: 156 Wochen</p>

LIBERTY-Studie		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nachbeobachtung: 12 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete gemäß Protokoll nach der Durchführung der letzten Visite für den letzten randomisierten Patienten.

a: nach CONSORT 2010.
Die Angaben in dieser Tabelle wurden unverändert aus dem Herstellerdossier übernommen [44].

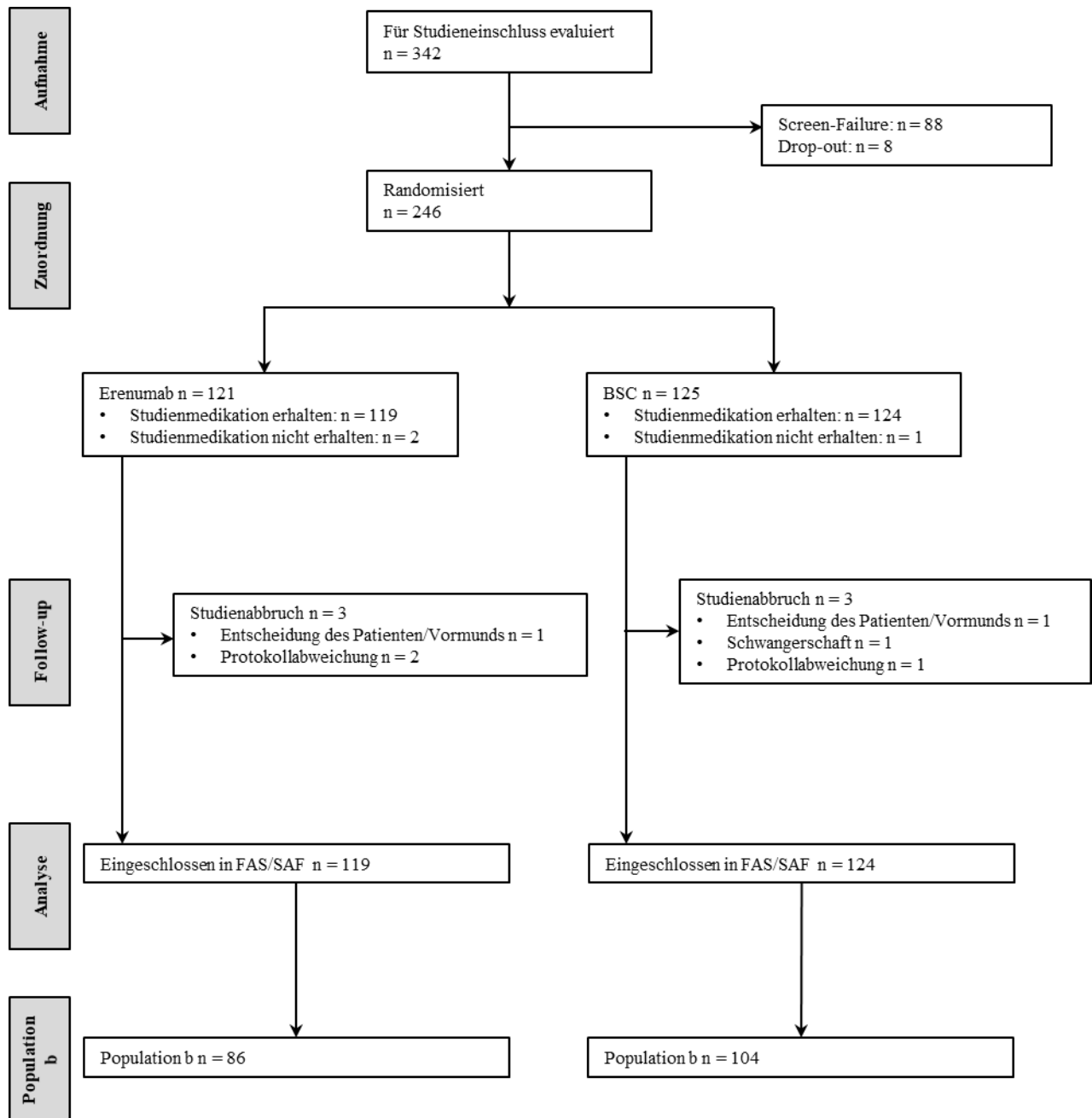


Abbildung 4-36: Flow-Chart der Studie LIBERTY (inklusive AMNOG Population B) [44]

Komparator 2: Fremanezumab

Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FOCUS

FOCUS-Studie		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von monatlich oder vierteljährlich subkutan (s.c.) verabreichtem Fremanezumab (TEV-48125, LBR-101, PF-04427429, RN307) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit chronischer (CM) oder episodischer Migräne (EM) mit dokumentiertem, unzureichendem Ansprechen auf 2 – 4 Klassen vorheriger prophylaktischer Medikationen.</p> <p>Ein Teil der Patienten (mindestens 120) wies ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migräne- Arzneimittel sowie Valproinsäure auf. Das unzureichende Ansprechen musste innerhalb der letzten 10 Jahre stattgefunden haben (gemäß Krankenakte oder Bestätigung des behandelnden Arztes).</p> <p>Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer jeweils 3-monatigen Behandlungs- und Open-label-Phase und einer anschließenden 6-monatigen Follow-up-Phase.</p> <p>Innerhalb der doppelblinden Phase wurde auf Gleichheit von monatlicher Dosierung Fremanezumab gegenüber Placebo bzw. vierteljährlicher Dosierung gegenüber Placebo in folgender Dosierung geprüft:</p> <p>CM-Patienten</p> <p><u>12-wöchige doppelblinde Phase:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von à 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 3 Dosen oder 2. Vierteljährliche³⁴ Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen) <p>EM-Patienten</p> <p><u>12-wöchige doppelblinde Phase:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von à 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 3 Dosen oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)

FOCUS-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Open-label-Phase bei CM- und EM-Patienten:</u> 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM oder EM, die zum Zeitpunkt des Screenings ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel in den letzten 10 Jahren zeigten. Ein Teil der Patienten zeigte auf 2 – 3 Klassen vorheriger prophylaktischer Behandlungen und zusätzlich Valproinsäure ein unzureichendes Ansprechen in den letzten 10 Jahren.</p> <p>Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer jeweils 3-monatigen Behandlungs- und Open-label-Phase und einer anschließenden 6-monatigen Follow-up-Phase.</p> <p>Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab mit Initialdosis 675 mg s.c. (vierteljährliche Dosierung) oder Initialdosis 225 mg s.c. (monatliche Dosierung) und jeweils Erhaltungsdosis 225 mg oder Placebo randomisiert. Die Open-label-Phase begann nach Woche 12. Der Follow up begann nach der letzten Fremanezumab-Gabe in Woche 24 oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die gesamte Studiendauer betrug 50 Wochen.</p> <p>Die Stratifizierung erfolgte anhand des Migränetyps (CM oder EM), Geschlecht, geographische Region und einer Gruppe besonderer Therapieversager, definiert als Patienten, die ein dokumentiertes, unzureichendes Ansprechen auf Valproinsäure sowie 2 – 3 weitere Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel zeigten.</p> <p>Die geplante Interimsanalyse erfolgte nach Beendigung der doppelblinden Behandlungsperiode des letzten Patienten. Der finale Data-lock erfolgte nach Ende der Open-label-Phase.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab 1 Amendment zum Original-Studienprotokoll vom 27. Juli 2017.</p> <p>Amendment 1 (23. Oktober 2017): vor Behandlungsstart</p> <p>Kein Patient randomisiert/eingeschlossen</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> Schriftliche Einverständniserklärung Männer und Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren Vorliegen der Diagnose Migräne, im Alter von ≤ 50 Jahren Die Teilnehmer befinden sich nach Einschätzung des Prüfarztes in einer guten gesundheitlichen Verfassung, definiert anhand der

FOCUS-Studie		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>medizinischen und psychiatrischen Krankengeschichte, körperlichen Untersuchungen, Labortests und Elektrokardiogramm (EKG).</p> <p>e) Körpergewicht ≥ 45 kg und Body Mass Index (BMI) zwischen 17,5 bis 34,9 kg/m² (einschließlich)</p> <p>f) Der Patient weist eine Migräne gemäß der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen [International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3 Kriterien auf oder eine klinische Beurteilung lässt eine Migräne-Diagnose vermuten (nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3 Diagnose) für ≥ 12 Monate vor dem Screening</p> <p>g) Erfüllung der folgenden CM- oder EM-Kriterien während der 28-tägigen Run-in-Phase:</p> <p>Patienten mit CM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen • Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 8 Tagen: <ul style="list-style-type: none"> • ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1) • ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2) • Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) • In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln. <p>Patienten mit EM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 6 und < 15 Tagen • Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 4 Tagen: <ul style="list-style-type: none"> • ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1) • ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2) • Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) • In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln. <p>h) Dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel in den letzten 10 Jahren (dokumentiert in der Krankenakte oder durch Bestätigung des behandelnden Arztes) zum Zeitpunkt des Screenings. Ein unzureichendes Ansprechen auf prophylaktische Migränearzneimittel (einschließlich Valproinsäure) ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine klinisch bedeutsame Verbesserung nach Ermessen des behandelnden Arztes nach mindestens 3-monatiger Therapie mit stabiler Dosis gemäß geltenden Landesrichtlinien zur Migräneprophylaxe • oder bei Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE)

FOCUS-Studie		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • oder wenn die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung des Patienten ist <p>Die 3-Monatsfrist gilt nicht, wenn das Arzneimittel nicht verträglich oder kontraindiziert ist. Sofern Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botox) als vorherige prophylaktische Medikation eingesetzt wurde, müssen mindestens 2 Injektionen verabreicht und 3 Monate seit der letzten Injektion vor dem Screening vergangen sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> i) Einverständnis des Patienten, keine Migräneprophylaxe während der Run-in-, der doppelblinden Behandlungsphase sowie der Open-label-Phase zu initiieren. Zum Zeitpunkt des Screenings müssen mindestens 5 Halbwertszeiten der vorherigen Migränemedikation verstrichen sein. j) Weitere verschreibungspflichtige Arzneimittel müssen zum Zeitpunkt des Screenings mindestens für 2 Monate stabil dosiert sein und unverändert während der doppelblinden Behandlungsphase bleiben. k) Patient füllt das elektronische Kopfschmerztagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 24 Tagen aus (~ 85 % Compliance). l) Frauen weisen einen negativen Serumtest auf humanes Choriongonadotropin (β-HCG) auf, sind steril oder postmenopausal zum Zeitpunkt des Screenings. m) Frauen im gebärfähigen Alter, deren Partner potenziell fertil sind, müssen hochwirksame Verhütungsmethoden über die gesamte Studiendauer (d. h. mit Beginn des Screenings) und den Follow-up-Zeitraum sowie 6 Monate nach Absetzen der Studienmedikation anwenden. n) Männer müssen steril sein oder, falls sie potentiell fertil/reproduktionsfähig sind [nicht operativ (z. B. Vasektomie) oder von Geburt an steril sind, müssen sie gemeinsam mit ihren potentiell gebärfähigen weiblichen Partnern geeignete Methoden zur Empfängnisverhütung während der gesamten Studiendauer sowie 6 Monate nach Absetzen der Studienmedikation anwenden. o) Der Patient muss gewillt und in der Lage sein, die Anforderungen innerhalb der Studie zu verstehen und umzusetzen sowie während der Studiendauer am jeweiligen Studienzentrum in Behandlung zu bleiben und die Follow-up Untersuchungen wahrzunehmen. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Einnahme von Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe (unabhängig von der medizinischen Indikation) seit mehr als 5 Tage zum Zeitpunkt des Screenings und der Wunsch, diese Medikation fortzuführen. b) Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 3 Monaten vor Screening c) Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Kodein) oder Barbiturate [einschließlich Butalbital/Aspirin/Koffein

FOCUS-Studie		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Fiorinal®, Actavis plc)], Butalbital/Paracetamol/Koffein (Fioricet®, Cardinal Health) oder andere Kombinationen mit Butalbital enthalten an mehr als 4 Tagen innerhalb der Screeningphase für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen</p> <p>d) Patient hat in den 2 Monaten vor Screening einen Eingriff/eine Intervention (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) gegen Migräne.</p> <p>e) Einnahme von Triptanen/Ergot-Derivaten als Migräneprophylaxe</p> <p>f) Nahezu tägliche Anwendung nicht-steroidaler Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) als Migräneprophylaxe. Hinweis: Niedrig dosiertes Aspirin (z. B. 81 mg) zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist erlaubt.</p> <p>g) Der Patient leidet an mehr als 80 % des Tages (Wachphase) ununterbrochen an Kopfschmerzen und hat weniger als 4 Tage pro Monat keine Kopfschmerzen. Tägliche Kopfschmerzen sind akzeptabel, sofern der Patient diese an 80 % oder weniger des Tages (Wachphase) verspürt.</p> <p>h) Klinisch signifikante hämatologische, kardiale, renale, endokrine, pulmonale, gastrointestinale, urogenitale, neurologische, hepatische oder okuläre Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten.</p> <p>i) Nachweis oder Vorgeschichte klinisch signifikanter psychischer Probleme, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten, an der Studie teilzunehmen, gefährden könnten oder beeinträchtigen würden. Hierzu zählen schwere Depressionen, Panikattacken, allgemeine Angststörungen, jegliche Suizidversuche in der Vergangenheit oder gegenwärtige Suizidgedanken entsprechend der electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale (eC-SSRS).</p> <p>j) Vorgeschichte klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankungen oder vaskulärer Ischämien [wie myokardialer, neurologischer (z. B. zerebraler Ischämie), peripherer Extremitätenischämie oder anderer ischämischer Ereignisse] oder thromboembolischer Ereignisse (arterielle oder venöse thrombotische oder embolische Ereignisse) wie Schlaganfall (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken), tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie.</p> <p>k) Vorgeschichte einer Infektion mit humanem Immundefizienz Virus (HIV), Tuberkulose oder eine chronische Hepatitis B- oder C-Infektion</p> <p>l) Vormalige oder akute Krebserkrankung, mit Ausnahme eines angemessen behandelten Nichtmelanom-Hautkrebses in den letzten 5 Jahren</p> <p>m) Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, welche planen während des Studienverlaufs schwanger zu werden.</p> <p>n) Teilnahme an einer klinischen Studie mit einer neuen chemischen Substanz oder einem verschreibungspflichtigen Arzneimittel innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening (oder 3 Monate bei</p>

FOCUS-Studie		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>biologischen Präparaten, wenn die Halbwertszeit dieser unbekannt ist oder 5 Halbwertszeiten beträgt, je nachdem, welcher Wert höher ist) oder die derzeitige Teilnahme an einer anderen Studie eines Prüfpräparates (oder eines medizinischen Geräts)</p> <p>o) Jegliche vorherige Exposition gegenüber monoklonalen Antikörpern, welche den Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Pfad als Ziel haben (AMG 334, ALD304, LY2951742 oder Fremanezumab)</p> <p>p) Jeglicher klinisch signifikante Befund im 12-Kanal-EKG beim Screening nach Ermessen des Prüfarztes</p> <p>q) Jeglicher Befund, einschließlich Serumuntersuchungen, Hämatologie-, Gerinnungs- und Urinwerte, welcher nach Ermessen des Prüfarztes eine klinisch signifikante Abweichung von der Norm darstellt (Tests können zur Bestätigung der Abweichung wiederholt werden).</p> <p>r) Hepatische Enzyme (Alanin-Aminotransferase, Aspartat Aminotransferase und alkalische Phosphatase) liegen > 1,5-fach über der Obergrenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN) nach Bestätigung in einem Wiederholungstest oder vermutete hepatozelluläre Schädigung, welche die Kriterien für Hy's Law beim Screening erfüllt.</p> <p>s) Serumkreatinin > 1,5-fach über ULN, klinisch signifikante Proteinurie oder Hinweise auf eine Nierenerkrankung beim Screening</p> <p>t) Alkohol- oder anderweitiger Drogenmissbrauch in den letzten 2 Jahren vor Screening</p> <p>u) Drogenabhängigkeit in den letzten 5 Jahren vor Screening</p> <p>v) Patient kann nach Meinung seines behandelnden Arztes oder Therapeuten oder des Prüfarztes aus folgenden Gründen nicht an der Studie teilnehmen oder sie erfolgreich beenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mental oder im rechtlichen Sinne unfähig oder nicht in der Lage, sein Einverständnis zur Studienteilnahme zu geben, • aufgrund administrativer oder rechtlicher Urteile in Haft, unter Vormundschaft oder aufgrund einer Einlieferung in ein Sanatorium oder eine Sozialeinrichtung, • Unerreichbarkeit im Falle eines Notfalls, • der Patient ist nach Ermessen des Prüfarztes aufgrund eines anderen Zustandes ungeeignet für den Studieneinschluss. <p>w) Patient ist ein direkt in die Studie involvierter Angestellter eines Studienzentrums oder des Sponsors oder ist verwandt mit einem Angestellten. x) Patient wurde zuvor als ungeeignet für die Studie beurteilt.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde an 98 Zentren in 14 Ländern durchgeführt.</p> <p>Länder: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika</p>

FOCUS-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Studie wird durchgeführt von:</p> <p>Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 41 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 United States of America</p> <p>Untersuchungsleiter: Prof. Michel Ferrari, MD, PhD, Professor für Neurologie, Leiden Universität, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Niederlande</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Es gab 3 Behandlungsgruppen pro Migränetyp:</p> <p>CM-Patienten</p> <p><u>12-wöchige doppelblinde Phase:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von à 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 3 Dosen oder 2. Vierteljährliche³⁴ Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen) <p>EM-Patienten</p> <p><u>12-wöchige doppelblinde Phase:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von à 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 3 Dosen oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen) <p><u>12-wöchige Open-label-Phase CM- und EM-Patienten:</u> 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen</p> <p>Patienten, die in die Fremanezumab-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml eine s.c. Injektion von 1,5 ml (entspricht 225 mg) bzw. 3x1,5 ml (entspricht 675 mg).</p> <p>Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, erhielten alle 4 Wochen s.c. Placebo.</p>
6	Zielkriterien	

FOCUS-Studie		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetagen (MMD) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline Baseline-Definition: Ist die Run-in-Phase größer oder kleiner als 28 Tage, wurden die Baselinewerte für die Berechnung der monatlichen Veränderung der Wirksamkeitsvariablen auf 28 Tage normalisiert. Baselinewerte für die Berechnung der wöchentlichen Veränderung der Wirksamkeitsvariablen wurden auf 7 Tage normalisiert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte (gegenüber Baseline):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens 50%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung <p>Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von UEs während der Studie • Klinische Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse) • Messung der Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, orale Temperatur, Pulsfrequenz) bei jedem Besuch. Hinweis: Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz werden bei Verdacht einer Anaphylaxie und schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gemessen. • 12-Kanal-EKG-Messung • Gebrauch von Begleitmedikation gegen UEs während der Studie • Anteil (%) der Patienten, die aufgrund von UEs die Studie nicht beenden • Klinisch signifikante Veränderungen in Bezug auf körperliche Untersuchungen, einschließlich dem Körpergewicht • Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie • Suizidversuche oder Suizidgedanken gemessen anhand eC-SSRS

FOCUS-Studie		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Endpunkte innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens 75%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit 100%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit 100%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) für mindestens einen Monat in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 75%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmermedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Topiramat angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Clostridium botulinum Toxin Typ A angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Valproinsäure angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränemedikationen und Valproinsäure angesprochen haben • Subgruppe der Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränemedikationen und Valproinsäure

FOCUS-Studie		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>angesprochen haben: Anteil dieser Patienten mit mindestens 50%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung</p> <p>Bei folgenden Endpunkten entspricht Baseline Tag 0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung im 6-Item Headache Impact Test (HIT-6) 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im Migraine Disability Assessment (MIDAS) Fragebogen 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab Anwendung • Mittlere Veränderung der Lebensqualität, gemessen anhand des Migraine-Specific Quality of Life (MSQoL) Fragebogens 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung des Gesundheitsstatus, gemessen anhand des EuroQoL-5 Dimension (EQ-5D-5L) Fragebogens 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im Vorliegen einer Depression, gemessen anhand des Patient Health Questionnaires (PHQ-2 und PHQ-9) 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung bei Aktivitäten, gemessen anhand des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Fragebogens 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der Patientenzufriedenheit, gemessen anhand der Patient Global Impression of Change (PGIC) Skala 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung <p>Explorative Endpunkte innerhalb der Open-label-Phase (Baseline innerhalb der 28-tägigen Run-in-Phase):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 75%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit 100%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung

FOCUS-Studie		
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit 100%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) für mindestens einen Monat in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 75%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Topiramamat angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Clostridium botulinum Toxin Typ A angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Migränetagen in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Valproinsäure angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die kein Ansprechen auf 2 – 3 prophylaktische Medikationen und Valproinsäure in der Vergangenheit zeigten • Subgruppe der Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränemedikationen und Valproinsäure angesprochen haben: Anteil dieser Patienten mit mindestens 50%iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung

FOCUS-Studie																	
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation															
		<p>Bei folgenden Endpunkte entspricht Baseline Tag 0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung im HIT-6 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im MIDAS 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im MSQoL 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung EQ-5D-5L 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im PHQ-2 und PHQ-9 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im WPAI Fragebogens 4 nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung in der PGIC Skala 4 nach der 6. Fremanezumab-Anwendung <p>Explorative Endpunkte innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase und Open-label-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunogenität von Fremanezumab und die Auswirkung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) • Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen (einschließlich jene auf CGRP-Rezeptor-Ligand-Komplexen, auf Migräne-assoziierten Suszeptibilitäts-Genen, und bisher unentdeckten Loci) vs. Migränebeginn/-schwere, arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse und der Wirksamkeit von Fremanezumab • Zusammenhang zwischen exploratorischen Biofluid Biomarkern vs. Fremanezumab- Konzentrationen, unerwünschten Ereignissen und der Wirksamkeit von Fremanezumab 															
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Vorgenommene Änderungen mit Begründung</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Original</th> <th>Änderung</th> <th>Rationale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Einführung der Fußnote „Protokoll Version 2, Amendment 01, 23. Oktober 2017“</td> <td>Gemäß den Anforderungen der Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)</td> </tr> <tr> <td>In den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung</td> <td>In den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung</td> <td>Rechtschreibfehler</td> </tr> <tr> <td>ADA 6 Monate (180225 Tage)</td> <td>ADA 6 Monate (180 Tage)</td> <td>Rechtschreibfehler</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>Zusatz zur manuellen Entblindung</td> <td>Gemäß den Anforderungen der VHP</td> </tr> </tbody> </table>	Original	Änderung	Rationale	-	Einführung der Fußnote „Protokoll Version 2, Amendment 01, 23. Oktober 2017“	Gemäß den Anforderungen der Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)	In den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung	In den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung	Rechtschreibfehler	ADA 6 Monate (180225 Tage)	ADA 6 Monate (180 Tage)	Rechtschreibfehler	-	Zusatz zur manuellen Entblindung	Gemäß den Anforderungen der VHP
Original	Änderung	Rationale															
-	Einführung der Fußnote „Protokoll Version 2, Amendment 01, 23. Oktober 2017“	Gemäß den Anforderungen der Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)															
In den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung	In den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung	Rechtschreibfehler															
ADA 6 Monate (180225 Tage)	ADA 6 Monate (180 Tage)	Rechtschreibfehler															
-	Zusatz zur manuellen Entblindung	Gemäß den Anforderungen der VHP															

FOCUS-Studie				
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Blutdruck, Körperoraltemperatur	Blutdruck, orale Temperatur	Rechtschreibfehler
		.	Zusatz zur Bestimmung der Stichprobengröße	Gemäß den Anforderungen der VHP
		Mindestens + 10 Tage post Baseline	Mindestens 10 Tage post Baseline	Rechtschreibfehler
		-	Zusatz zur Handhabung der Daten	Gemäß den Anforderungen der VHP
		-	Änderung im Wording der statistischen Auswertung des primären Endpunktes, der sekundären und explorativen Endpunkte sowie der Sensitivitätsanalysen	Gemäß den Anforderungen der VHP
		-	Durchführung von Subgruppenanalysen	Gemäß den Anforderungen der VHP
		-	Änderung im Wording zur geplanten Interimanalyse	Gemäß den Anforderungen der VHP
		Appendix „...und nur Besuch 8.“	Appendix „...und Besuch 8“	Rechtschreibfehler
7	Fallzahl			
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In der Phase 2b-Studie für CM (Studie LBR-101-021) betrug die mittlere Änderung der durchschnittlichen MMD zwischen 675/225/225 mg gegenüber Placebo 2,1 Tage (SD = 5,2 Tage). In der Phase 2b-Studie für EM (Studie LBR-101-022) betrug die mittlere Änderung der durchschnittlichen MMD zwischen 225 mg s.c. gegenüber Placebo 2,7 Tage (SD = 4,1 Tage). In der Phase III-Studie für CM (Studie TEV48125-CNS-30049) betrug die durchschnittliche MMD 1,7 und 1,8 Tage für die vierteljährliche bzw. die monatliche Dosis (SD = 5,4 Tage). In der Phase III-Studie für EM (Studie TEV48125- CNS-30050) betrug die durchschnittliche MMD 1,3 und 1,5 Tage für die vierteljährliche und die monatliche Dosis (SD = 3,4 Tage). Zusammenfassend hieraus wurde ein Behandlungsunterschied von 1,8 Tagen verwendet. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Patientenpopulation wurde von einer SD von 6 Tagen ausgegangen, um so der Komplexität und Unsicherheit dieser Studie Rechnung zu tragen.</p> <p>Eine Stichprobengröße von 705 auswertbaren Patienten (235 Patienten pro Behandlungsgruppe) war nötig, um mit 90%iger Power und einem Alpha-Wert von 0,05 einen Unterschied von 1,8 Migränetagen zu zeigen (unter</p>		

FOCUS-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Annahme einer SD von 6 Tagen). Unter der Annahme, dass 12 % die doppelblinde Phase der Studie nicht zu Ende führen, wurden 268 Patienten pro Behandlungsgruppe randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die geplante Interimsanalyse erfolgte nach Beendigung der doppelblinden Behandlungsperiode des letzten Patienten. Finaler Data-lock erfolgte nach Ende der Open-label-Phase.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab, Fremanezumab und Placebo oder nur Placebo randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mittels interactive response technology (IRT) und wurde stratifiziert nach Migränetyp (CM oder EM), Geschlecht, geographische Region und speziellen Therapieversagern (definiert als Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf Valproinsäure sowie 2-3 Klassen anderer prophylaktischer Migränemedikationen zeigen).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. Diese waren bis zur Auswertung der Interimsanalyse geheim. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der Randomisierungsliste.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen,	a) + b) Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes

FOCUS-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben. c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intention-to-treat (ITT) Population: alle randomisierten Patienten 2. Modified ITT (mITT) Population: Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die für mindestens 10 Tage nach Baseline Wirksamkeitsbewertungen zum primären Endpunkt vorliegen. 3. Per-protocol (PP) Population: Patienten der mITT-Population, die die Studie ohne wesentliche Protokollabweichungen oder Abweichungen/Versäumnisse bei der Applikation der Studienmedikation beendeten. 4. Safety Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. <p>Für Patienten mit nicht vollständigen Tagebucheinträgen wurden die fehlenden Wirksamkeitsvariablen imputiert. Falls für den Patienten für mindestens 10 Tage ab Baseline Wirksamkeitsbewertungen vorlagen, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. Lagen für weniger als 10 Tage ab Baseline Daten vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert.</p> <p>Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wurde die mITT-Population herangezogen.</p> <p>Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversagen (Ja oder Nein), Migränetyp (CM oder EM) und Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp als fixe Effekte sowie die Anzahl an Migränetagen zu Baseline und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten.</p> <p>Sensitivitätsanalysen wurden anhand multipler Imputation fehlender Migränetage innerhalb der Monate 1 bis 3 durchgeführt. Die durchschnittlichen Migränetage der Monate 1 bis 3 wurden für jeden imputierten Datensatz unter Verwendung des ANCOVA-Modells des primären Wirksamkeitsendpunktes analysiert. Die Sensitivitätsanalysen basierten auf der ITT-Population.</p>

FOCUS-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Mixed Effects Repeated Measures Modells (MMRM) durchgeführt.</p> <p>Das MMRM-Modell beinhaltete Behandlung, Geschlecht, geographische Region und Therapieversager (Ja oder Nein), Migränetyp (CM oder EM), Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp und Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte, die Anzahl an Migränetagen zu Baseline und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten und Patient als zufälligen Effekt im Repeated-Statement der SAS-Prozedur. Diese Sensitivitätsanalyse wurde anhand der mITT Population durchgeführt.</p> <p>Die Auswertung der kontinuierlichen sekundären Endpunkte erfolgte ähnlich der Analyse des primären Endpunktes. Für die Analyse des Anteils an Respondern, definiert als Verringerung der MMD um 50 % oder mehr im Vergleich zu Baseline, wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Folgende Effekte wurden berücksichtigt: Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager (Ja oder Nein) und Migränetyp (CM oder EM).</p> <p>Die Auswertung der kontinuierlichen explorativen Endpunkte erfolgte ähnlich der Analyse des primären Endpunktes. Für die Analyse des Anteils an Respondern in der doppelblinden Behandlungsperiode diente ein logistisches Regressionsmodell ähnlich der Analyse des dichotomen sekundären Wirksamkeitsendpunktes. Die Daten der Open-label-Phase wurden deskriptiv beschrieben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori geplante Subgruppen umfassten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre) 2. Geschlecht (männlich vs. weiblich) 3. Geographische Region (United States of America [USA] vs. Europa) 4. Land (Länder mit weniger als 20 Patienten wurden von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen) 5. Migränetyp (CM oder EM) 6. 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie (Ja vs. Nein) 7. Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien (2 vs. 3 vs. 4) 8. Übergebrauch an Akutmedikation (Ja vs. Nein) 9. Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline bei EM-Patienten (4 – 9 vs. 10 – 14 Tage) <p>Zusätzlich wurde für den primären Endpunkt der Interaktionseffekt zwischen Behandlung und geographischer Region zum primären Analysemodell hinzugefügt, um explorativ zu testen, ob die Behandlungseffekte homogen über die geographischen Regionen hinweg verteilt waren.</p>

FOCUS-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Multiple Vergleiche:</p> <p>Für den primären sowie die sekundären Endpunkte wurde die Hochberg Methode zusammen mit der hierarchischen Testmethode für multiple Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen angewendet (Vergleiche: monatliche Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo und vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo).</p> <p>Sofern die Nullhypothese in der Primäranalyse (gemäß der Methode von Hochberg) sowohl für die monatliche als auch die vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab mit einem Alpha-Wert von 5 % abgelehnt wurde, wurden beide Vergleiche ohne Anpassung des Signifikanzniveaus als statistisch signifikant angesehen. Die sekundären Endpunkte wurden dann auf gleiche Weise in der Reihenfolge getestet, in der sie gelistet waren. Sofern die Nullhypothese für eine der Dosen bei einem Alpha Wert von 5 % nicht abgelehnt wurde, wurde die andere Dosierung unter Verwendung eines Alpha-Wertes von $5\% / 2 = 2,5\%$ getestet und das sequenzielle Testen beendet.</p> <p>Es erfolgten keine Korrekturen für multiples Testen für die explorativen Endpunkte.</p> <p>Sicherheitsendpunkte, Befunde bzgl. der Verträglichkeit und Pharmakokinetische Werte wurden deskriptiv beschrieben.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a. Es wurden 838 Patienten in einem Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme mit monatlicher Dosierung (283 Patienten), vierteljährliche Dosierung (276 Patienten) und Placebo (279 Patienten) randomisiert.</p> <p>b. Alle 838 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.</p> <p>c. Bei 837 Patienten (> 99%) erfolgten für mindestens 10 Tage nach Baseline Wirksamkeitsbewertungen zum primären Endpunkt.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	<p>Von den 838 randomisierten Patienten beendeten 807 Patienten (96 %) die doppelblinde Behandlungsphase der Studie.</p> <p>Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war in allen drei Gruppen wie folgt verteilt (5 % vs. 3 % bzw. 5 % vs. 1 % im Vergleich von Placebo vs. monatlicher Dosierung von 675/225/225 mg s.c. bzw. 225/225/225 mg s.c.</p>

FOCUS-Studie		
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>vs. vierteljährlicher Dosierung). Die häufigsten Gründe für einen Behandlungsabbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UEs: 8 Patienten (3 Patienten in Placebo-, 3 Patienten bzw. 1 Patient in monatlicher Dosierungs- und 1 Patient in vierteljährlicher Dosierungsgruppe) • Mangelnde Wirksamkeit: 2 Patienten (1 Patient in Placebo- und 1 Patient in vierteljährlicher Dosierungsgruppe) • Zurückziehen der Einverständniserklärung: 6 Patienten (1 Patient in Placebo-, 2 Patienten bzw. 2 Patienten in monatlicher Dosierungs- und 1 Patient in vierteljährlicher Dosierungsgruppe) • Protokollabweichung: 7 Patienten (5 Patienten in Placebo-, kein Patient bzw. 2 Patienten in monatlicher Dosierungsgruppe) • Mangelnde Compliance: 2 Patienten (1 Patient in Placebo- und 1 Patient in vierteljährlicher Dosierungsgruppe) • Lost to Follow-up: 1 Patient (1 Patient in Placebogruppe) • Andere Gründe: 2 Patienten (1 Patient in Placebo- und 1 Patient in monatlicher Dosierungsgruppe 675/225/225 mg s.c.)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Geplante Studiendauer: 1 Jahre (10. November 2017 bis 02. Oktober 2018) Dauer der Patiententeilnahme an der Studie: 50 Wochen Geplante Run-In-Phase: 28 Tage Letzter Studienbesuch: 4 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis Ein Follow-up Besuch ist 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis geplant.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 50 Wochen.
a: nach CONSORT 2010.		
Die Angaben in dieser Tabelle wurden unverändert aus dem Herstellerdossier übernommen [92].		

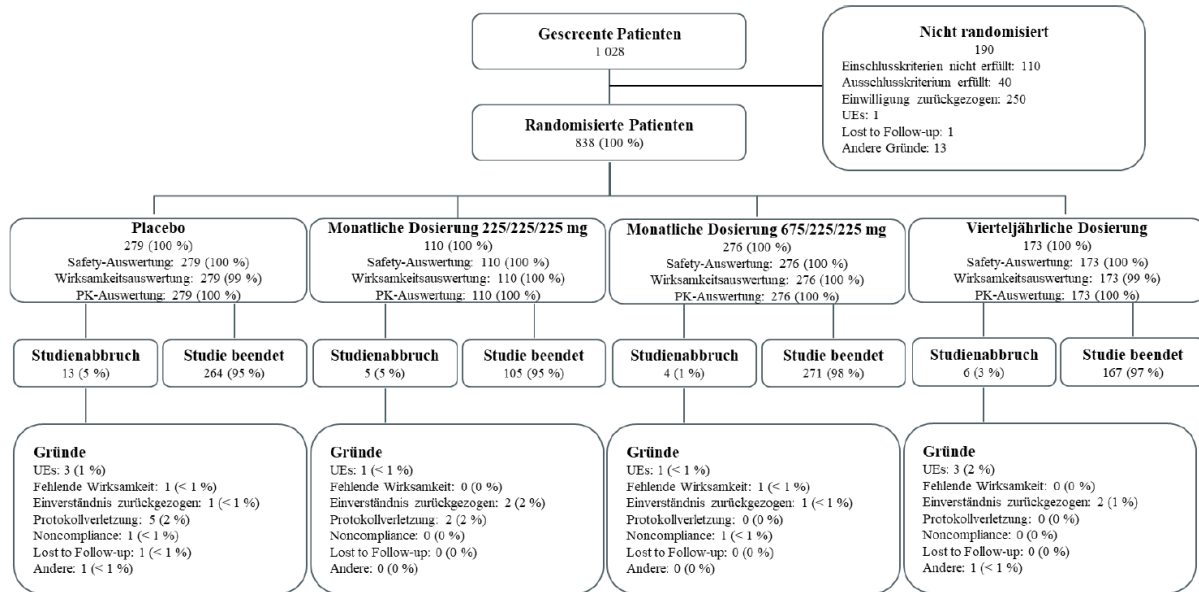


Abbildung 4-37: Patientenfluss der Studie FOCUS

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)

- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B.

Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise

ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ELEVATE

Studie: ELEVATE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR)	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ELEVATE handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der ELEVATE handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft, da es sich bei der Studie ELEVATE um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit ergebnisunabhängiger Berichterstattung handelt. Zudem liegen keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei ELEVATE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Migränetage/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei ELEVATE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei ELEVATE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, HIT-6**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei ELEVATE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL v2.1)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei ELEVATE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei ELEVATE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse als niedrig eingeschätzt wird.

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADVANCE

Studie: ADVANCE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR)	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ADVANCE handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft, da es sich bei der Studie ADVANCE um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit ergebnisunabhängiger Berichterstattung handelt. Zudem liegen keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei ADVANCE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Migränetage/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei ADVANCE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei ADVANCE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, HIT-6**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei ADVANCE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL v2.1)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei ADVANCE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfer verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei ADVANCE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, sodass das Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse als niedrig eingeschätzt wird.

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROGRESS

Studie: **PROGRESS**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR)	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie PROGRESS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft, da es sich bei der Studie PROGRESS um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit ergebnisunabhängiger Berichterstattung handelt. Zudem liegen keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei PROGRESS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Migränetage/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei PROGRESS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei PROGRESS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, HIT-6**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei PROGRESS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL v2.1)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei PROGRESS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei PROGRESS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FOCUS

Studie: FOCUS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Herstellerdossiers	A
IQWiG Bewertung Addendum	B
Beschluss und Tragende Gründe zum Beschluss	C
Zusammenfassende Dokumentation	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie FOCUS handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft, da es sich bei der Studie FOCUS um randomisierte, doppelblinde Studien mit ergebnisunabhängiger Berichterstattung handelt.

Zudem liegen keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei FOCUS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Migränetage/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei FOCUS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei FOCUS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, HIT-6**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei FOCUS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQoL v2.1)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei FOCUS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei FOCUS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse als niedrig eingeschätzt wird.

Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBERTY

Studie: LIBERTY

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Herstellerdossiers	A
IQWiG Bewertung Addendum	B
Beschluss und Tragende Gründe zum Beschluss	C
Zusammenfassende Dokumentation	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie LIBERTY handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft, da es sich bei der Studie LIBERTY um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit ergebnisunabhängiger Berichterstattung

handelt. Zudem liegen keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei LIBERTY handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfer verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine

ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Migränetage/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei LIBERTY handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Der Endpunkt wird über das elektronische Migränetagebuch erhoben. Hier ist es unklar, für wie viele Patienten Eintragungen im Migränetagebuch fehlen. Damit ist

das Verzerrungspotenzial unklar, es ergibt sich jedoch ein Hinweis auf eine ausreichende Vollständigkeit, so dass insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen wird.

Endpunkt: EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei LIBERTY handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, HIT-6**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei LIBERTY handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei LIBERTY handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Zuordnung der Patienten für die hier dargestellten Analysen erfolgte entsprechend der Randomisierung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor, sodass auch das Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse als niedrig eingeschätzt wird.

Angaben zum Kriterium: