

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rimegepant (VYDURA®)

PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 4 A

*Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei
Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	11
4.2 Methodik.....	16
4.2.1 Fragestellung.....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	18
4.2.3 Informationsbeschaffung	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	21
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	23
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	24
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	26
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	27
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	28
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	29
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	32
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	32
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	35
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	37
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	37
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	39
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	42
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	43
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	43
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	48
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	50

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	51
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	51
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	51
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	51
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	52
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	52
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	54
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	54
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	55
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	56
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	58
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	58
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	59
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	59
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	60
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	60
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	60
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	60
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	61
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	76
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	76
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	76
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	77
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	77
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	77
4.6	Referenzliste	79
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		82
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		86
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		88
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		89
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		99

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten..... 102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rimegepant	12
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung – Suche nach RCT	18
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	46
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4 -16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	49
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	50
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	52
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	52
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	53

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	53
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	53
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	56
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	56
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	56
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	59
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	59
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Patientenpopulation der pivotalen Phase-III-Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 zu Rimegepant (mITT Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-30: Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit der pivotalen Phase-III-Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 zu Rimegepant.....	68
Tabelle 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	76
Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	99
Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	102

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5HT	5-Hydroxytryptamin
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
d. h.	Das heißt
EAP	<i>Expanded Access Programme</i>
eDiary	Elektronisches Tagebuch (<i>Electronic Diary</i>)
EEIG	<i>European Economic Interest Grouping</i>
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
et al.	Und andere
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
EudraCT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ICHD-3	<i>International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
Inc.	<i>Incorporated</i>
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
MAIC	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>
max	Maximum
MBS	Belastendstes Symptom (<i>Most Bothersome Symptom</i>)
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Mg	Milligramm
Min	Minimum
mITT	<i>Modified Intention-to-Treat</i>
MQoLQ	<i>Migraine Quality of Life Questionnaire</i>
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patient:innen
n.d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
N/A	Nicht zutreffend (<i>Not Applicable</i>)
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OLE	<i>Open Label Extension</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
p	p-Wert
PT	Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz (<i>Risk Difference</i>)
SAS	Sicherheitsanalyseset (<i>Safety Analysis Set</i>)
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
z. B.	Zum Beispiel

Abkürzung	Bedeutung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura mit Rimegepant (VYDURA[®]) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Erwachsenen.

Patientenpopulation

Rimegepant ist indiziert zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen (1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Rimegepant gemäß den Angaben in der Fachinformation. Diese sieht eine 1-mal tägliche orale Gabe von 75 mg Rimegepant bei Bedarf vor (1).

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Anwendungsgebiet von Rimegepant die folgende zVT bestimmt (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1):

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5-Hydroxytryptamin (5HT)₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen).

Über die durch den G-BA bestimmte zVT hinaus sieht Pfizer zusätzlich für die in der S1-Leitlinie beschriebene Patientenpopulation der Patient:innen, die Kontraindikationen gegen Triptane haben oder bei denen Analgetika/ nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)/Triptane keine ausreichende Wirksamkeit zeigen, einen medizinischen Bedarf. Für diese Population sollte Lasmiditan folglich Bestandteil der zVT sein. Lasmiditan wird demnach ebenfalls im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zVT herangezogen (siehe Modul 3 A).

Die Vergleichstherapie besteht aus den genannten Wirkstoffen gemäß ihrer Fachinformation.

Endpunkte

Unter der Voraussetzung, dass entsprechende Evidenz verfügbar ist, wird im vorliegenden Modul 4 A der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Rimegepant anhand der

patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit abgeleitet.

Studientypen

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) eingeschlossen.

Datenquellen

Mittels den im Abschnitt 4.3.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen konnte keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rimegepant mit einer im Anwendungsgebiet Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen für die Nutzenbewertung ausreichenden Studiendauer identifiziert werden. Daher konnte ein direkter Vergleich im Sinne der Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß der Verfahrensordnung des G-BA nicht durchgeführt und keine Ergebnisse dargestellt werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um klinische Prüfungen zu charakterisieren, die für die Beantwortung der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert, die für eine Nutzenbewertung relevant sind. Es wurde nach direkt vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rimegepant und der zVT im Anwendungsgebiet Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen gesucht. Die Selektion erfolgte für jede Teilpopulation separat anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rimegepant

#	Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
1	Studienpopulation	Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen	Studienpopulation, die nicht dem Einschlusskriterium entspricht	Konsistenz mit der Fachinformation (1)
2	Intervention	Therapie mit Rimegepant (VYDURA®) gemäß Fachinformation (75 mg Schmelztablette oral, bei Bedarf 1-mal täglich)	Keine Therapie mit Rimegepant (VYDURA®) gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung und Konsistenz mit der Fachinformation (1)
3	Vergleichstherapie	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl	Keine Therapie mit der festgelegten zVT oder die festgelegten Wirkstoffe in einer nicht zugelassenen Dosierung	Festlegung der zVT durch den G-BA (2) sowie Ergänzung von Lasmiditan (siehe Modul 3 A)

#	Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
		• selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptorantagonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan), • NSAR (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen) und • Lasmiditan (nur für Patient:innen, die eine Kontraindikation gegen Triptane haben oder bei denen Analgetika/NSAR/Triptane unwirksam sind), gemäß Zulassung.		
4	Endpunkte ^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität und • Verträglichkeit.	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerfO (3)
5	Studientyp	RCT	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studiendauer ^b	≥ 12 Wochen	< 12 Wochen	Angemessene Mindest-Studien-dauer im Anwendungsgebiet gemäß G-BA (4)
7	Publikationstyp ^c	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit) Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Anforderung an eine ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen

#	Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
	a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. b: Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Lasmiditan forderte der G-BA eine Studiendauer von mindestens 3 Monaten / 12 Wochen für den Nachweis der Nachhaltigkeit eines Effektes bei anschließenden (> 3) Migräne-Attacken (4). c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: Gegebenenfalls; mg: Milligramm; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); VerfO: Verfahrensordnung; z. B.: Zum Beispiel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie; 5HT: 5-Hydroxytryptamin			

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

Es konnte keine geeignete Evidenz für einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Rimegepant mit der zVT mit einer im Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung ausreichenden Studiendauer identifiziert werden. Daher kann im vorliegenden Anwendungsgebiet für Rimegepant kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise entfällt entsprechend.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es konnte keine geeignete Evidenz für einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Rimegepant mit der zVT mit einer im Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung ausreichenden Studiendauer identifiziert werden.

Mit den Zulassungsstudien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 liegen zwar 3 RCT im Anwendungsgebiet der Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen vor, allerdings sind diese Studien Placebo-kontrolliert und haben eine Dauer von bis zu 11 Wochen. Für die Nutzenbewertung sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Studien mit einer Dauer von mindestens 3 Monaten bzw. 12 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens erforderlich. Darüber hinaus erfüllt ein Vergleich mit Placebo nicht die im Anwendungsgebiet gültige zVT.

Es liegen somit keine Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens vor. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für Rimegepant kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet.

Der medizinische Nutzen von Rimegepant für die Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen wird dennoch in Abschnitt 4.4.2 charakterisiert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Rimegepant ist indiziert zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen (1). Die Migräne ist eine chronische neurologische Erkrankung, die von starken Kopfschmerzattacken und dem Auftreten von schwerwiegenden, beeinträchtigenden

Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und einer erhöhten Sensitivität gegenüber Licht, Geräuschen und Gerüchen geprägt ist. Migräneattacken können unbehandelt zwischen 4 und 72 Stunden andauern (5). Die Migräne führt zu einem starken Leidensdruck und erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität für betroffene Patient:innen (6). Zusätzlich leiden Migräne-Patient:innen nachweislich vermehrt an Komorbiditäten, wie weiteren neurologischen Erkrankungen und Beeinträchtigungen der mentalen Gesundheit (7). Eine Migräne beeinträchtigt daher das Leben der Patient:innen grundlegend, mit Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden, die Familie und den Beruf, die sowohl direkte medizinische als auch indirekte und intangible Kosten verursacht (6, 8). Für die Patient:innen im Anwendungsgebiet besteht ein relevanter ungedeckter therapeutischer Bedarf.

Rimegepant ist der erste oral verabreichte *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP)-Rezeptorantagonist, der sowohl für die Akuttherapie der Migräne als auch für die präventive Behandlung der episodischen Migräne zugelassen ist. Mit seinem neuartigen therapeutischen Wirkmechanismus mit dualer Indikation und innovativer Darreichungsform hat Rimegepant das Potenzial, den bestehenden relevanten therapeutischen Bedarf in der Akuttherapie der Migräne zu decken.

Die Bedeutung von Rimegepant in der Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen zeigt sich insbesondere anhand der schnell eintretenden, wirksamen und anhaltenden Schmerzlinderung, Schmerzfreiheit und Linderung der belastendsten, migräneassoziierten Symptome Photophobie, Phonophobie und Übelkeit. Dies führt gleichzeitig zu einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit durch Rimegepant, die bereits 60 Minuten nach der Einnahme eintritt, und zu einer Erhöhung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Rimegepant bei einem gut handhabbaren und erwartbaren Sicherheitsprofil. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit waren über die 3 Phase-III-Studien hinweg robust und konsistent und zeigten in den Nutzenkategorien zu Morbidität und Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile sowie ein vergleichbares Sicherheitsprofil gegenüber Placebo. Zusätzlich hat Rimegepant als Lyophilisat zum Einnehmen in Form einer Schmelztablette einen einfachen Verabreichungsweg für die orale Therapie, was die Therapieadhärenz der Patient:innen erhöhen kann. Gegenüber alternativen Therapien zeichnete Rimegepant insbesondere das vorteilhafte Sicherheitsprofil aus, das keine Hinweise auf Sicherheitsrisiken im Hinblick auf das Herz-Kreislauf-System und die Leber zeigte. Zusätzlich benötigen alternative Behandlungsmethoden eine Nachdosierung, um eine ähnliche Schmerzfreiheit wie Rimegepant zu erreichen, während Rimegepant sich bereits bei einer einzelnen Dosis als wirksam in der Erreichung einer Schmerzfreiheit erwies.

Zusammengefasst stellt Rimegepant mit seinem vorteilhaften Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil eine wichtige, neue Behandlungsmöglichkeit im Therapiespektrum der Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura dar, mit der ein relevanter therapeutischer Bedarf für erwachsene Patient:innen mit akuter Migräne gedeckt werden kann. Insbesondere für Patient:innen, für die eine Behandlung mit Triptanen nicht infrage kommt, stellt Rimegepant eine relevante, effektive Therapieoption dar, die sowohl den Leidensdruck als auch den Einsatz von Opioiden, den Medikamentenübergebrauch und die durch diesen induzierten

Kopfschmerzen reduzieren kann. Auch die Lebensqualität und Produktivität dieser Patient:innen kann durch eine Therapie mit Rimegepant essenziell erhöht werden. Rimegepant zeigte sich bei diesen Patient:innen als wirksam und nebenwirkungsarm und kann daher als eine neue Behandlungsoption für Patient:innen dienen, die unter Triptanen keine ausreichende Schmerzlinderung erreichten, diese nicht vertragen oder gegen Triptane eine Kontraindikation aufweisen.

Der medizinische Nutzen von Rimegepant in der Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei erwachsenen Patient:innen ist durch die Zulassung am 25.04.2022 von der Europäischen Kommission belegt (9). Es liegt jedoch keine Evidenz vor, die nach den Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß der Verfahrensordnung des G-BA geeignet ist, einen Zusatznutzen gegenüber der zVT abzuleiten. Aus diesem Grund wird **kein Zusatznutzen** beansprucht.

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.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich

patientenrelevanter Endpunkte für die Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura mit Rimegepant (VYDURA®) im Vergleich zur zVT bei Erwachsenen.**Patientenpopulation**

Rimegepant ist indiziert zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen (1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Rimegepant gemäß den Angaben in der Fachinformation. Diese sieht eine 1-mal tägliche orale Gabe von 75 mg Rimegepant bei Bedarf vor (1).

Vergleichstherapie

Der G-BA hat im Anwendungsgebiet von Rimegepant die folgende zVT bestimmt (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1):

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen).

Über die durch den G-BA bestimmte zVT hinaus sieht Pfizer zusätzlich für die in der S1-Leitlinie beschriebene Patientenpopulation der Patient:innen, die Kontraindikationen gegen Triptane haben oder bei denen Analgetika/NSAR/Triptane keine ausreichende Wirksamkeit zeigen, einen medizinischen Bedarf. Für diese Population sollte Lasmiditan folglich Bestandteil der zVT sein. Lasmiditan wird demnach ebenfalls im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zVT herangezogen (siehe Modul 3 A).

Die Vergleichstherapie besteht aus den genannten Wirkstoffen gemäß ihrer Fachinformation.

Endpunkte

Unter der Voraussetzung, dass entsprechende Evidenz verfügbar ist, wird im vorliegenden Modul 4 A der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Rimegepant anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit abgeleitet.

Studientypen

Es wurden RCT eingeschlossen.

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.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung – Suche nach RCT

#	Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
1	Studienpopulation	Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen	Studienpopulation, die nicht dem Einschlusskriterium entspricht	Konsistenz mit der Fachinformation (1)
2	Intervention	Therapie mit Rimegepant (VYDURA®) gemäß Fachinformation (75 mg Schmelztablette oral, bei Bedarf 1-mal täglich)	Keine Therapie mit Rimegepant (VYDURA®) gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung und Konsistenz mit der Fachinformation (1)
3	Vergleichstherapie	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl • selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptorantagonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan), • NSAR (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen) und	Keine Therapie mit der festgelegten zVT oder die festgelegten Wirkstoffe in einer nicht zugelassenen Dosierung	Festlegung der zVT durch den G-BA (2) sowie Ergänzung von Lasmiditan (siehe Modul 3 A)

#	Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
		Lasmiditan (nur für Patient:innen, die eine Kontraindikation gegen Triptane haben oder bei denen Analgetika/NSAR/Triptane unwirksam sind), gemäß Zulassung.		
4	Endpunkte ^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen - Mortalität - Morbidität - Lebensqualität und - Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerO (3)
5	Studientyp	RCT	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studiendauer ^b	≥ 12 Wochen	< 12 Wochen	Angemessene Mindest-Studien-dauer im Anwendungsgebiet gemäß G-BA (4)
7	Publikations-typ ^c	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Anforderung an eine ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet.

b: Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Lasmiditan forderte der G-BA eine Studiendauer von mindestens 3 Monaten / 12 Wochen für den Nachweis der Nachhaltigkeit eines Effektes bei anschließenden (> 3) Migräne-Attacken (4).

c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: Gegebenenfalls; mg: Milligramm; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); VerO: Verfahrensordnung; z. B.: Zum Beispiel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie; 5HT: 5-Hydroxytryptamin

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.

Es wurde eine umfassende, systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT für direkte Vergleiche von Rimegepant gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Rimegepant im Anwendungsgebiet der Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen erfolgte am 24.03.2025 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- *Excerpta Medica dataBASE (EMBASE®)*
- *Medical Literature Analysis and Retrieval System (MEDLINE®)*
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® der validierte und in den allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (10) empfohlene Wong-Filter verwendet (11). Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Für die Identifikation der relevanten Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe samt Trefferzahlen findet sich in Anhang 4-A. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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/arzneimittel-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.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 24.03.2025 in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken:

- ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)

Gemäß eines aktuellen IQWiG-Arbeitspapiers kann auf eine Suche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal) der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) verzichtet werden, weswegen für das vorliegende Nutzendossier keine Suche in der entsprechenden Datenbank durchgeführt wurde (12, 13).

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

Darüber hinaus erfolgte am 24.03.2025 in folgenden Datenbanken eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Wirkstoff Rimegepant:

- *Clinical Data* Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp>)
- Arzneimittelinformationssystem (AMIce) (https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/_node.html)

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 –ergebnissen¹. 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

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

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.

Am 24.03.2025 erfolgte eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach dem zu bewertenden Wirkstoff Rimegepant.

Es erfolgten keine Einschränkungen hinsichtlich der Kategorien Therapiegebiet, Orphan Drug-Status und Verfahrensstand. Zudem wurde eine generelle Suche mit dem Suchbegriff Rimegepant über das Suchfeld der Internetseite des G-BA durchgeführt.

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.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel-/Abstract-Ebene und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Die Bewertung wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Gesichtete und ausgeschlossene Studien auf Volltextebene aus der bibliografischen Literaturrecherche werden in Anhang 4-C präsentiert. Die ausgeschlossenen Studien aus der Suche in Studienregistern sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.

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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert, sodass keine Nachweise der Aussagekraft vorgelegt werden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert, daher erfolgt keine Beschreibung von Design und Methodik.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

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

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

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

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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert, daher werden keine Patientencharakteristika und patientenrelevante Endpunkte dargestellt.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 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

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

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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^{7, 5} 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.

Nicht zutreffend. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden keine Meta-Analysen dargestellt.

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.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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).

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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.*

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

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 4-3: 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
BHV3000-301 (NCT03235479)	ja	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: Juli 2017 Studienende: Januar 2018	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-302 (NCT03237845)	ja	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: Juli 2017 Studienende: Januar 2018	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-303 (NCT03461757)	ja	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: Februar 2018 Studienende: Oktober 2018	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-305 ^b (NCT03732638)	ja	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: November 2018 Studienende: Februar 2021	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-309 ^b (NCT05399485)	nein	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: August 2022 Studienende: November 2024	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-310 (NCT04574362)	nein	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: Oktober 2020 Studienende: Dezember 2021	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-313 (NCT05399459)	nein	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: August 2022 Studienende: Januar 2025	Rimegepant 75 mg, Rimegepant 25 mg, Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BHV3000-319 ^b (NCT05810038)	nein	ja	laufend	Studienbeginn: Mai 2023 Studienende: Dezember 2025	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-404 ^b (NCT05217927)	nein	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: März 2022 Studienende: Dezember 2024	Rimegepant 75 mg täglich, Rimegepant 75 mg jeden 2. Tag, Placebo
BHV3000-406 (NCT05509400)	nein	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: Oktober 2022 Studienende: Juni 2025	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-407 ^b (NCT05518123)	nein	ja ^a	laufend	Studienbeginn: November 2022 Studienende: Juli 2025	Rimegepant 75 mg, Placebo
CN170-003 (NCT01430442)	nein	ja ^c	abgeschlossen	Studienbeginn: Oktober 2011 Studienende: Mai 2012	Rimegepant 10 mg, Rimegepant 25 mg, Rimegepant 75 mg, Rimegepant 150 mg, Rimegepant 300 mg, Rimegepant 600 mg, Placebo, Sumatriptan 100 mg
a: Die Studie wurde ursprünglich von Biohaven Pharmaceuticals Inc. gesponsert. Biohaven Pharmaceuticals Inc. gehört seit Oktober 2022 zu Pfizer Inc. (14), sodass Pfizer ab diesem Zeitpunkt den Sponsor dieser Studie darstellt. b: Es handelt sich um eine Studie im Anwendungsgebiet Migräneprophylaxe, das nicht im vorliegenden Modul 4 A, sondern in Modul 4 B betrachtet wird. Der Vollständigkeit halber sind alle RCT des pharmazeutischen Unternehmers im Anwendungsgebiet Migräne aufgeführt. c: Die Studie wurde ursprünglich von Bristol-Myers-Squibb gesponsert. Pfizer stellt den aktuellen Sponsor der Studie dar. ggf.: Gegebenenfalls; Inc.: <i>Incorporated</i>; mg: Milligramm; NCT: <i>National Clinical Trial</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 22.04.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BHV3000-301	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT), A6 (Studiendauer liegt unter der Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen)
BHV3000-302	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT), A6 (Studiendauer liegt unter der Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen)
BHV3000-303	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT), A6 (Studiendauer liegt unter der Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen)
BHV3000-305 ^a	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-309 ^a	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-310	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-313	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-319 ^a	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-404 ^a	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-406	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-407 ^a	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
CN170-003	A6 (Studiendauer liegt unter der Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen)
a: Es handelt sich um eine Studie im Anwendungsgebiet Migräneprophylaxe, das nicht im vorliegenden Modul 4 A, sondern in Modul 4 B betrachtet wird. Der Vollständigkeit halber sind alle RCT des pharmazeutischen Unternehmers im Anwendungsgebiet Migräne aufgeführt. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); 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.

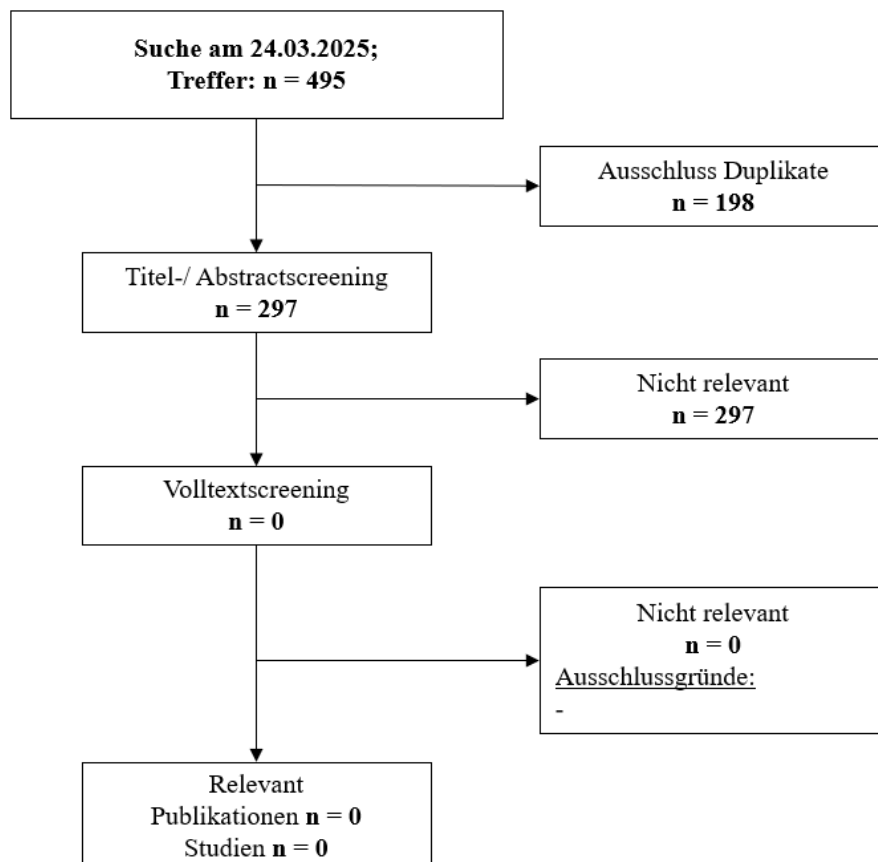


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rimegepant wurde am 24.03.2025 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die angewendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A und Anhang 4-B. Es konnten insgesamt 495 Treffer identifiziert werden. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 297 Treffer wurden anhand des Titels und Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert. Es entsprach keine der

gesichteten Publikationen den definierten Einschlusskriterien. Es wurde demnach keine für einen direkten Vergleich relevante Publikation und keine relevante RCT identifiziert.

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 4-3) 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 4-5: 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, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 24.03.2025 ab.

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 4-3) 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 4-6: 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, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 24.03.2025 ab.

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 4-7: 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, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Das Entwicklungsprogramm für Rimegepant ist umfangreich (siehe Tabelle 4-3). Mit den Zulassungsstudien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 liegen 3 randomisierte kontrollierte Studien in der Indikation der Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura von Erwachsenen vor. Die 3 Studien sind Placebo-kontrolliert und haben eine Studiendauer von bis zu 11 Wochen. Für die Nutzenbewertung sind gemäß G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet klinische Studien mit einer Dauer von mindestens 3 Monaten bzw. 12 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens erforderlich (4). Darüber hinaus entspricht ein Vergleich mit Placebo nicht der im Anwendungsgebiet gültigen zVT.

Daher sind für Rimegepant im Anwendungsgebiet der Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen keine klinischen Studien vorhanden, die einen direkten Vergleich im Sinne der Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß der Verfahrensordnung des G-BA erlauben. Es können somit im Folgenden auch keine Ergebnisse zur Beurteilung des Zusatznutzens dargestellt werden.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls

Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: 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, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.						

Tabelle 4-9: 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, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.			

Tabelle 4-10: 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, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.				

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. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

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 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

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 4-12: 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, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.					

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 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

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 4-14: 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, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

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 4-15: 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, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.	

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

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 4.3.1.3.1.¹⁶

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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.
- 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 -16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 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 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.						
k.A.: keine Angabe.						

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. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

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).

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*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

Nicht zutreffend.

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.***

Nicht zutreffend.

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.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

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

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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.

Im Anwendungsgebiet Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen konnten keine geeigneten Studien, die den Anforderungen für die Beurteilung des Zusatznutzens genügen, von Rimegepant gegenüber der zVT identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5).

Mit den Zulassungsstudien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 liegen zwar 3 RCT im Anwendungsgebiet Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen vor, allerdings sind diese Studien Placebo-kontrolliert und haben eine Dauer von bis zu 11 Wochen. Für die Nutzenbewertung sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Studien mit

einer Dauer von mindestens 3 Monaten bzw. 12 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens erforderlich. Darüber hinaus erfüllt ein Vergleich mit Placebo nicht die im Anwendungsgebiet gültige zVT.

Aus diesem Grund wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für Rimegepant kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet. Entsprechend entfällt eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

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.

Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs durch Rimegepant

Rimegepant ist der erste Wirkstoff, der sowohl zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura als auch zur präventiven Behandlung episodischer Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat zugelassen und indiziert ist (1). Die Gabe nur eines Medikamentes ermöglicht eine umfassende Migränebehandlung und vereinfacht die Behandlung sowohl für die Patient:innen als auch für das ärztliche Personal.

Rimegepant zeichnet sich außerdem durch seinen neuen Wirkmechanismus aus. Es handelt sich um ein kleines, nichtbiologisches Molekül, welches als CGRP-Rezeptorantagonist (Gepant) wirkt (siehe Modul 2). Es stellt eine Therapieoption für Patient:innen dar, die eine Kontraindikation gegen Triptane haben oder bei denen Analgetika/NSAR/Triptane unwirksam sind. Rimegepant ist das erste Molekül, das sowohl in der Akutbehandlung sowie in der Prophylaxe zugelassen ist. Gepante haben einen anderen Wirkmechanismus als Triptane, NSAR und klassische Analgetika. Sie binden direkt an den CGRP-Rezeptor und verhindern so die Weiterleitung des CGRP-Signals. Ihr Einsatz zielt auf eine Verbesserung der Migränesymptomatik durch die folgenden möglichen Mechanismen: Blockierung neurogener Entzündungsreaktionen, Verringerung der Blutgefäßweite und Hemmung der Schmerzweiterleitung (siehe Modul 2).

Mit Rimegepant ist außerdem eine Option verfügbar, die nur eingeschränkt die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann und entsprechend nebenwirkungsarm ist. Eine Therapie mit Triptanen ist in der Akuttherapie oder dem Behandlungsstandard in der Prophylaxe oft von Nebenwirkungen begleitet und wird deshalb häufig abgebrochen (15). Rimegepant ist dem gegenüber eine sehr gut verträgliche Therapiealternative (16). Rimegepant kann im Vergleich zu Triptanen keine Vasokonstriktion bewirken und kann damit als Präparat auch bei Patient:innen mit kardiovaskulärem Risiko eingesetzt werden (17).

Da Rimegepant als Schmelztablette verabreicht wird, handelt es sich hierbei um eine patientenfreundliche Darreichungsform (1).

Rimegepant ist der erste oral verabreichte CGRP-Rezeptorantagonist, der sowohl für die Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura als auch zur präventiven Behandlung episodischer Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat zugelassen und indiziert ist (1). Mit seinem neuartigen therapeutischen Wirkmechanismus mit dualer Indikation und anwenderfreundlicher Darreichungsform, welcher für eine schnelle Bioverfügbarkeit sorgt, hat Rimegepant das Potenzial, den weiterhin bestehenden, relevanten therapeutischen Bedarf in der Akuttherapie der Migräne bei Patient:innen, die eine Kontraindikation gegen Triptane haben oder bei denen Analgetika/NSAR/Triptanen unwirksam sind, zu decken.

Ergebnisse der pivotalen Phase-III-Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303

Das Entwicklungsprogramm für Rimegepant zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura ist umfangreich und umfasst eine Vielzahl von klinischen Studien (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rimegepant für die Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen wurde in den multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, klinischen Studien der Phase III BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 untersucht (18–20). Diese Studien stellen gemeinsam mit der Studie BHV3000-305 für die präventive Behandlung mit Rimegepant die zulassungsbegründenden Studien von Rimegepant in der Europäischen Union (EU) dar (21).

Die Studien sind aus formalen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung geeignet. Zugleich wird im Folgenden der medizinische Nutzen von Rimegepant anhand der Ergebnisse der Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 charakterisiert.

Design der Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303

Die zulassungsbegründenden Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 folgen einem nahezu identischen Design. Die 3 multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, klinischen Studien der Phase III wurden zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Rimegepant in der Behandlung der mittelschweren bis schweren akuten Migräne herangezogen (18–20). Die Studien folgten einem Schema, das in eine *Screening*-Phase, eine akute Behandlungsphase und eine abschließende Visite eingeteilt werden kann.

In der zwischen 3 und 28 Tage langen *Screening*-Phase wurden Patient:innen für die Teilnahme an den Studien beurteilt. Es wurden erwachsene Patient:innen (Alter ≥ 18 Jahre) mit mindestens 1 Jahr Migräne (mit oder ohne Aura) gemäß der *International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition* (ICHD-3) in der Vorgeschichte eingeschlossen. Das erstmalige Auftreten der Migräne musste vor dem 50. Lebensjahr erfolgen. Eingeschlossene Patient:innen sollten innerhalb der letzten 3 Monate vor dem *Screening* 2-8 Migräneattacken pro Monat mit mittlerer bis schwerer Intensität aufweisen, die ohne Behandlung im Mittel zwischen 4 und 72 Stunden andauerten. Außerdem sollten die Patient:innen innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn weniger als 15 Kopfschmerztagen (Migräne- oder nicht Migränekopfschmerzen) pro Monat aufweisen. Wenn Patient:innen Arzneimittel zur Prophylaxe von Migräneattacken einnahmen, mussten diese zuvor für mehr als 3 Monate in einer stabilen Dosis eingenommen worden sein (18–20).

Nach einem erfolgreichen *Screening* wurden die geeigneten Patient:innen im Verhältnis 1:1 zur Behandlung mit 75 mg Rimegepant oral bei Bedarf oder Placebo randomisiert (18–20). Die Randomisierung wurde mittels eines *Interactive Web Response System* (IWRS) durchgeführt und anhand der Verwendung von Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe stratifiziert. Darüber hinaus wurden die Patient:innen mit einem elektronischen Tagebuch (*Electronic Diary*, eDiary) zur Erhebung der Studienendpunkte, dem Zeitpunkt der Migräne und der Einnahme der

Studienmedikation sowie der Migräneintensität vor und nach Einnahme der Studienmedikation ausgestattet (18–20).

Innerhalb der akuten Behandlungsphase mit einer Dauer von bis zu 45 Tagen wurde die Wirksamkeit von Rimegepant im Vergleich zu Placebo zu der Behandlung einer akuten Migräneattacke von mittlerer bis schwerer Intensität analysiert. Beim Auftreten einer Migräneattacke von mittlerer bis schwerer Intensität nahmen die Patient:innen die per Randomisierung zugewiesene Studienmedikation 1-mal täglich ein. Die Studien sahen die Erhebung der Schmerzintensität und der Migräne-assoziierten Symptome (Photophobie, Phonophobie, Übelkeit), unter Auswahl des belastendsten Symptoms (*Most Bothersome Symptom*, MBS) und die Erhebung des Grades der funktionalen Behinderung durch die Migräne vor. Der Grad der Schmerzfreiheit 2 Stunden nach der Einnahme und der Freiheit vom MBS 2 Stunden nach der Einnahme stellen die co-primären Endpunkte der Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 dar. Die o. g. Endpunkte wurden zu Beginn einer Migräneattacke sowie in präspezifizierten, regelmäßigen Zeitabständen gemessen. Zusätzlich erfolgte eine krankheitsspezifische Messung der Lebensqualität mittels des *Migraine Quality of Life Questionnaire* (MQoLQ) 24 Stunden nach der Einnahme. Der MQoLQ ist ein 15 Items umfassendes Instrument, mit dem kurzfristige Auswirkungen der Behandlung auf die migränespezifische Domänen Arbeit, soziale Funktion, Energie, Vitalität, Gefühle, Sorgen und Migränesymptome gemessen werden können. Außerdem wurde die funktionale Einschränkung aufgrund der Migräne mittels der *Functional Disability Scale* gemessen. Die *Functional Disability Scale* ist eine 4-stufige Skala, mittels der Patient:innen den Grad der Einschränkung aufgrund ihrer Migräne in der Durchführung normaler Aktivitäten bewerten (18–20). Mit dem eDiary wurden die Wirksamkeitsdaten von den Patient:innen selbst zu den präspezifizierten Zeiten im Rahmen der Migräneattacke erhoben. Bei Beginn einer Migräneattacke mussten die Patient:innen warten, bis die Schmerzen aufgrund der Migräne von mittlerer bis schwerer Intensität waren, bis sie die eDiary-Erhebung der Endpunkte zu Beginn der Attacke beantworteten. Daraufhin durfte die Studienmedikation eingenommen werden (18–20).

Nach der Einnahme der Studienmedikation war die Einnahme von anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Kopfschmerzen nicht gestattet. Jedoch wurde die Verabreichung von Notfallarzneimitteln zur Linderung der Migräneattacke erlaubt, wenn 2 Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation keine Linderung des Kopfschmerzes vorlag und die eDiary-Erhebungen durchgeführt wurden. Die Gabe von Aspirin, Paracetamol, Ibuprofen, Naproxen (oder anderen NSAR), Antiemetika (z. B. Metoclopramid oder Promethazin) oder Baclofen war als Notfallarzneimittel erlaubt. Die Einnahme aller Begleitmedikationen wurde elektronisch erfasst. Bei Vorliegen eines schweren oder schwerwiegenden UE (SUE) mussten die Patient:innen sofort telefonisch bei ihrem Studienzentrum anrufen (18–20).

Nach der Behandlung und der Evaluation der Endpunkte erfolgte innerhalb von 7 Tagen eine abschließende Visite und finale Untersuchungen und Dokumentationen zur Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit (18–20).

Die Studie dauerte pro Patient:in, je nach Auftreten der jeweiligen akuten Migräneattacke, etwa 11 Wochen. Wenn Patient:innen innerhalb von 45 Tagen nach der Randomisierung keine Migräneattacke erlebten, wurden sie von der Studie ausgeschlossen (18–20).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen für Patient:innen aus den Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303

In den 3 Studien wurden insgesamt 3.814 Patient:innen mit akuter Migräne mit oder ohne Aura randomisiert, 3.556 Patient:innen wurden mit der Studienmedikation behandelt. Insgesamt schlossen 3.507 Patient:innen die Studien ab.

Insgesamt waren die Patient:innen in beiden Behandlungsarmen der Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 hinsichtlich der erfassten Patientencharakteristika vergleichbar (siehe Tabelle 4-29). In allen 3 Studien waren die Patient:innen mehrheitlich weiblich. Dies entspricht der höheren Prävalenz der Migräne bei Frauen (siehe Modul 3 A und 3 B). Die Patient:innen waren im Durchschnitt zwischen 40 und 42 Jahre alt mit einem durchschnittlichen Alter von ca. 21 Jahren bei dem ersten Auftreten einer Migräne. Im Mittel hatten die eingeschlossenen Patient:innen ca. 4-5 Migräneattacken im Monat, die unbehandelt durchschnittlich ca. 30-33 Stunden andauerten. Die letzte Attacke wurde von im Mittel ca. 19 (BHV3000-301, BHV3000-302) bzw. 25 Tage (BHV3000-303) vor Baseline erlebt (22–24).

Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patient:innen der Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 zu Baseline

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Patientenpopulation der pivotalen Phase-III-Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 zu Rimegepant (mITT Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	BHV3000-301			BHV3000-302			BHV3000-303		
	Rimegepant N = 543	Placebo N = 541	Gesamt N = 1.084	Rimegepant N = 537	Placebo N = 535	Gesamt N = 1.072	Rimegepant N = 669	Placebo N = 682	Gesamt N = 1.351
Demographische Charakteristika									
Alter (Jahre)									
MW (SD)	41,95 (12,33)	41,33 (12,14)	41,64 (12,23)	40,20 (11,87)	40,91 (12,12)	40,55 (12,00)	40,28 (12,08)	40,03 (11,87)	40,16 (11,97)
min-max	18,62-73,33	18,63-70,99	18,62-73,33	18,12-71,89	18,41-83,58	18,12-83,58	18,10-75,70	18,05-71,79	18,05-75,70
Geschlecht, n (%)									
Weiblich	464 (85,5)	463 (85,6)	927 (85,5)	479 (89,2)	472 (88,2)	951 (88,7)	568 (84,9)	579 (84,9)	1147 (84,9)
Männlich	79 (14,5)	78 (14,4)	157 (14,5)	58 (10,8)	63 (11,8)	121 (11,3)	101 (15,1)	103 (15,1)	204 (15,1)
Krankheitsspezifische Charakteristika									
Anzahl der Migräneattacken von mittlerer bis schwerer Intensität pro Monat									
MW (SD)	4,8 (1,73)	4,7 (1,79)	4,7 (1,76)	4,5 (1,86)	4,6 (1,75)	4,6 (1,81)	4,6 (1,80)	4,5 (1,78)	4,6 (1,79)
min-max	2-11	2-8	2-11	2-11	2-8	2-11	2-8	2-8	2-8
Durchschnittliche Dauer unbehandelter Migräneattacken (Stunden)									
MW (SD)	30,2 (21,70)	29,4 (21,66)	29,8 (21,68)	32,0 (22,46)	32,9 (21,69)	32,5 (22,08)	28,7 (21,50)	30,4 (21,69)	29,5 (21,60)
min-max	4-72	4-72	4-72	4-96	4-72	4-96	4-72	4-72	4-72

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

Studie	BHV3000-301			BHV3000-302			BHV3000-303		
	Rimegepant N = 543	Placebo N = 541	Gesamt N = 1.084	Rimegepant N = 537	Placebo N = 535	Gesamt N = 1.072	Rimegepant N = 669	Placebo N = 682	Gesamt N = 1.351
max: Maximum; min: Minimum; mITT: <i>Modified Intention-to-Treat</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient:innen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>) Quelle: (22–24)									

Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit der pivotalen Phase III Studien zu Rimegepant

In Tabelle 4-30 wurden die Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit der 3 Phase-III-Studien zu Rimegepant dargestellt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit der pivotalen Phase-III-Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 zu Rimegepant

Endpunkt Erhebungszeitpunkt	Rimegepant 75 mg vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^a		
	BHV3000-301	BHV3000-302	BHV3000-303
Morbidität^b			
Schmerzfreiheit			
2 Stunden nach der Einnahme	19,2 % vs. 14,2 % RD = 4,91 [0,5; 9,3]; p = 0,0298	19,6 % vs. 12,0 % RD = 7,59 [3,3; 11,9]; p = 0,0006	21,2 % vs. 10,9 % RD = 10,37 [6,5; 14,2]; p < 0,0001
Anhaltende Schmerzfreiheit			
2-24 Stunden nach der Einnahme	14,0 % vs. 8,1 % RD = 5,86 [2,1; 9,6]; p = 0,0020	12,3 % vs. 7,1 % RD = 5,19 [1,7; 8,7]; p = 0,0040	15,7 % vs. 5,6 % RD = 10,12 [6,9; 13,4]; p < 0,0001
2-48 Stunden nach der Einnahme	11,6 % vs. 7,2 % RD = 4,39 [0,9; 7,8]; p = 0,0130	9,9 % vs. 6,0 % RD = 3,89 [0,7; 7,1]; p = 0,0181	13,5 % vs. 5,4 % RD = 8,02 [4,9; 11,1]; p < 0,0001
Schmerzlinderung			
2 Stunden nach der Einnahme	56,0 % vs. 45,7 % RD = 10,30 [4,4; 16,2]; p = 0,0006	58,1 % vs. 42,8 % RD = 15,29 [9,4; 21,2]; p < 0,0001	59,3 % vs. 43,3 % RD = 16,09 [10,8; 21,3]; p < 0,0001
Anhaltende Schmerzlinderung			
2-24 Stunden nach der Einnahme	38,9 % vs. 27,9 % RD = 10,93 [5,4; 16,5]; p = 0,0001	42,6 % vs. 26,5 % RD = 16,10 [10,5; 21,7]; p < 0,0001	47,8 % vs. 27,7 % RD = 20,12 [15,1; 25,2]; p < 0,0001
2-48 Stunden nach der Einnahme	33,7 % vs. 23,9 % RD = 9,84 [4,5; 15,2]; p = 0,0003	36,3 % vs. 22,6 % RD = 13,70 [8,3; 19,1]; p < 0,0001	42,2 % vs. 25,2 % RD = 16,93 [12,0; 21,9]; p < 0,0001
Freiheit vom MBS			
2 Stunden nach der Einnahme	36,6 % vs. 27,7 % RD = 8,90 [3,4; 14,4]; p = 0,0016	37,6 % vs. 25,2 % RD = 12,38 [6,9; 17,9]; p < 0,0001	35,1 % vs. 26,8 % RD = 8,29 [3,4; 13,2]; p = 0,0009
Anhaltende Freiheit vom MBS			
2-24 Stunden nach der Einnahme	— ^c	— ^c	27,1 % vs. 17,7 % RD = 9,31 [4,9; 13,7]; p < 0,0001

Endpunkt Erhebungszeitpunkt	Rimegepant 75 mg vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^a		
	BHV3000-301	BHV3000-302	BHV3000-303
2-48 Stunden nach der Einnahme	– ^c	– ^c	23,2 % vs. 16,4 % RD = 6,75 [2,5; 11,0]; p = 0,0018
Freiheit von Photophobie^d			
2 Stunden nach der Einnahme	34,9 % vs. 24,8 % RD = 10,18 [4,4; 15,9]; p = 0,0005	37,4 % vs. 22,3 % RD = 15,12 [9,4; 20,8]; p < 0,0001	33,4 % vs. 24,5 % RD = 8,84 [3,7; 13,9]; p = 0,0007
Freiheit von Phonophobie^e			
2 Stunden nach der Einnahme	38,6 % vs. 30,9 % RD = 7,70 [0,8; 14,6]; p = 0,0299	36,7 % vs. 26,8 % RD = 9,86 [3,2; 16,6]; p = 0,0039	41,7 % vs. 30,2 % RD = 11,51 [5,3; 17,7]; p = 0,0003
Freiheit von Übelkeit^f			
2 Stunden nach der Einnahme	46,9 % vs. 41,6 % RD = 5,24 [-2,4; 12,9]; p = 0,1815	48,1 % vs. 43,3 % RD = 4,76 [-2,7; 12,2]; p = 0,2084	51,0 % vs. 45,2 % RD = 5,87 [-0,9; 12,8]; p = 0,0898
Bedarf an Notfallarzneimitteln			
24 Stunden nach der Einnahme	20,4 % vs. 31,8 % RD = -11,31 [-16,5; - 6,2]; p < 0,0001	21,0 % vs. 37,0 % RD = -15,96 [-21,3; - 10,6]; p < 0,0001	14,2 % vs. 29,2 % RD = -14,98 [-19,3; - 10,7]; p < 0,0001
Lebensqualität^b			
Functional Disability Scale^h			
2 Stunden nach der Einnahme	33,3 % vs. 21,8 % RD = 11,49 [6,2; 16,8]; p < 0,0001	32,6 % vs. 23,4 % RD = 9,22 [3,9; 14,6]; p = 0,0007	38,1 % vs. 25,8 % RD = 12,31 [7,4; 17,2]; p < 0,0001
MQoLQⁱ			
24 Stunden nach der Einnahme	61,8 vs. 59,2 MW = 60,5 Median = 60,5	61,5 vs. 57,9 MW = 59,7 Median = 60,0	63,2 vs. 58,2 MW = 60,8 Median = 61,0
Verträglichkeit^j			
Gesamtraten			
UE jeglichen Schweregrades	12,6 % vs. 10,7 %	17,1 % vs. 14,2 %	13,2 % vs. 10,5 %
Schwere UE	0,4 % vs. 0,5 %	0,6 % vs. 0,0 %	0,3 % vs. 0,3 %
Behandlungsbedingte UE	6,8 % vs. 5,3 %	6,4 % vs. 4,8 %	6,9 % vs. 5,2 %
SUE	0,4 % vs. 0,2 %	0,2 % vs. 0,4 %	0,0 % vs. 0,0 %
Analysen mit signifikantem Gruppenunterschied wurden fett markiert. a: Die Risikodifferenzen wurden anhand von Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichten berechnet, stratifiziert nach der Verwendung von Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe. b: Die Analysen zur Morbidität und Lebensqualität beruhen auf dem <i>mITT</i> -Analyseset, das alle Patient:innen			

Endpunkt Erhebungszeitpunkt	Rimegepant 75 mg vs. Placebo Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^a		
	BHV3000-301	BHV3000-302	BHV3000-303
umfasste, die einmalig randomisiert wurden, die Studienmedikation einnahmen, eine Baseline-Migräneattacke von mittlerer bis schwerer Intensität hatten und zu denen mindestens ein post-Baseline Wirksamkeits-Datenpunkt vorlag. c: Nicht berechnet d: Die Analyse beruht auf dem Analyseset der Patient:innen, die eine Photophobie während ihrer Migräneattacke erlebten. e: Die Analyse beruht auf dem Analyseset der Patient:innen, die eine Phonophobie während ihrer Migräneattacke erlebten. f: Die Analyse beruht auf dem Analyseset der Patient:innen, die eine Übelkeit während ihrer Migräneattacke erlebten. g: Die Analyse beruht auf dem Analyseset der Patient:innen die eine Schmerzfreiheit 2 Stunden nach der Einnahme erlebten. h: Die <i>Functional Disability Scale</i> ist eine 4-stufige Bewertungsskala und reicht von normaler Funktionsfähigkeit, milder Einschränkung und schwerer Einschränkung bis zur notwendigen Bettlägerigkeit. Abgebildet ist der Anteil der Patient:innen mit einer normalen Funktionsfähigkeit, sodass ein höherer Anteil eine geringere funktionale Einschränkung der Patient:innen innerhalb des Behandlungsarms anzeigt. i: Der <i>MQoLQ-Score</i> reicht von 15-105 Punkten, wobei niedrigere <i>Scores</i> eine stärkere funktionale Einschränkung und höhere <i>Scores</i> eine geringere funktionale Einschränkung anzeigen. j: Die Analysen zur Verträglichkeit umfassen alle behandelten Patient:innen und beruhen auf dem SAS. KI: Konfidenzintervall; MBS: Belastendstes Symptom (<i>Most Bothersome Symptom</i>); mg: Milligramm; mITT: <i>Modified Intention-to-Treat</i>; MQoLQ: <i>Migraine Quality of Life Questionnaire</i>; MW: Mittelwert; p: p-Wert; RD: Risikodifferenz (<i>Risk Difference</i>); SAS: <i>Safety Analysis Set</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus Quelle: (22–24)			

Morbidität

Die Kategorie Morbidität umfasst die Migräne-relevanten Endpunkte Schmerzfreiheit, anhaltende Schmerzfreiheit, Schmerzlinderung, anhaltende Schmerzlinderung, Freiheit vom MBS, anhaltende Freiheit vom MBS, Freiheit von Photophobie, Phonophobie und Übelkeit und den Bedarf an Notfallarzneimitteln.

Die Schmerzintensität und die für die Migräne wesentlichen Symptome (Photophobie, Phonophobie, Übelkeit) wurden unter Auswahl des MBS von den Patient:innen selbst per eDiary berichtet und sind daher als patientenrelevant anzusehen. Dies stimmt mit der Einschätzung des G-BA zu patientenrelevanten Endpunkten im Anwendungsgebiet überein (25).

Rimegepant zeigte in den Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-30):

- Einen statistisch signifikanten Vorteil in der Erreichung einer **Schmerzfreiheit** 2 Stunden nach der Einnahme, der bis 24 und 48 Stunden nach der Einnahme andauerte. Die mediane Dauer bis zur Schmerzfreiheit wurde unter Rimegepant im Vergleich zu

Placebo signifikant verkürzt und betrug in der Rimegepant-Gruppe zwischen 346 und 351 Minuten (22–24).

- Einen statistisch signifikanten Vorteil in der Erreichung einer **Schmerzlinderung** 2 Stunden nach der Einnahme, der bis 24 und 48 Stunden nach der Einnahme andauerte. Die mediane Dauer bis zur Schmerzlinderung wurde unter Rimegepant im Vergleich zu Placebo signifikant um 15,5-40 Minuten verkürzt (22–24).
- Einen statistisch signifikanten Vorteil in der Erreichung einer **Freiheit vom MBS** 2 Stunden nach der Einnahme, der bis 24 und 48 Stunden nach der Einnahme andauerte (BHV3000-303). Die mediane Dauer bis zur erstmaligen Freiheit vom MBS wurde unter Rimegepant im Vergleich zu Placebo signifikant um 159-180 Minuten verkürzt (22–24).
- Einen statistisch signifikanten Vorteil in der Erreichung einer **Freiheit von Photophobie und Phonophobie** 2 Stunden nach der Einnahme bei Patient:innen, die während ihrer Migräneattacke eine Photophobie bzw. Phonophobie erlebten (22–24).
- Einen numerischen Vorteil in der Erreichung einer **Freiheit von Übelkeit** 2 Stunden nach der Einnahme bei Patient:innen, die während ihrer Migräneattacke eine Übelkeit erlebten (22–24).
- Einen statistisch signifikanten Vorteil im Bedarf von **Notfallarzneimitteln** bis 24 Stunden nach der Einnahme (22–24).

Eine gepoolte Analyse der 3 pivotalen Phase-III-Studien zeigte über die Analyse von 3.553 Patient:innen hinweg weiterhin konsistente Ergebnisse zur positiven Wirksamkeit von Rimegepant (26). So lag bei insgesamt 20,1 % der Patient:innen in der Rimegepant-Gruppe 2 Stunden nach der Einnahme eine Schmerzfreiheit vor. Eine anhaltende Schmerzfreiheit nach 2-48 Stunden nach der Einnahme zeigten 37,5 % der Patient:innen, die weniger als 4 Migräneattacken pro Monat erlitten und 37,9 % der Patient:innen mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat. Insgesamt 36,4 % der Patient:innen waren 2 Stunden nach der Einnahme frei vom MBS. Bei den Patient:innen, die vom jeweiligen Symptom während einer Migräneattacke betroffen waren, waren 25,3 % der Patient:innen frei von Photophobie, 27,9 % frei von Phonophobie und 33,3 % frei von Übelkeit nach 2-24 Stunden nach der Einnahme. Ein Notfallarzneimittel benötigten 18,2 % der Patient:innen innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme von Rimegepant (26).

Die gepoolte Analyse zeigte insbesondere für die Patient:innen, die eine Behandlung mit einem Triptan oder eine Behandlung mit mindestens 2 Triptanen nicht vertragen haben, eine signifikant höhere Schmerzfreiheit und Freiheit vom MBS 2 Stunden nach der Einnahme unter Rimegepant im Vergleich zu Placebo (26).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der pivotalen Phase-III-Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 in der Nutzenkategorie Morbidität eine Verbesserung des

therapierelevanten Nutzens, insbesondere im Hinblick auf die Verringerung von nicht-schwerwiegenden und schwerwiegenden Symptomen in der Akuttherapie der Migräne bei erwachsenen Patient:innen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst die Migräne-relevanten Endpunkte Funktionsfähigkeit gemäß *Functional Disability Scale* und die krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß MQoLQ.

Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbst per eDiary berichtet und sind daher als patientenrelevant anzusehen. Die krankheitsspezifische und generische Messung der Lebensqualität wurde ebenfalls vom G-BA als patientenrelevant beschrieben (25).

Rimegepant zeigte in den Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-30):

- Einen statistisch signifikanten Vorteil in der Erreichung einer normalen Funktionsfähigkeit gemäß **Functional Disability Scale** 2 Stunden nach der Einnahme. Die mediane Dauer bis zum erstmaligen Eintritt einer normalen Funktionsfähigkeit wurde unter Rimegepant im Vergleich zu Placebo signifikant um 138-240 Minuten verkürzt (22–24).
- Einen Vorteil in der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemäß **MQoLQ** (22–24).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der pivotalen Phase-III-Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 in der Nutzenkategorie Lebensqualität eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Hinblick auf die Verringerung der Einschränkung in der Funktionsfähigkeit aufgrund der Migräne.

Verträglichkeit

Endpunkte zur Verträglichkeit, die UE erfassen, sind aufgrund einer möglichen zusätzlichen physischen und psychischen Belastung als patientenrelevant anzusehen (25).

Rimegepant zeigte in den Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 gegenüber Placebo ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil (siehe Tabelle 4-30).

Im Rahmen der gepoolten Analyse von 3.553 Patient:innen der 3 pivotalen Phase-III-Studien traten UE jeglichen Schweregrades bei 14,2% der Patient:innen in der Rimegepant-Gruppe und bei 11,7 % der Patient:innen in der Placebo-Gruppe auf. Behandlungsbezogene UE wurden in 6,4 % der Patient:innen in der Rimegepant-Gruppe im Vergleich zu 4,8 % der Patient:innen in der Placebo-Gruppe beobachtet. Schwerwiegende UE traten lediglich in jeweils 0,2 % der Patient:innen der Rimegepant- und Placebo-Gruppe auf, wobei keines dieser UE auf die Behandlung zurückzuführen war. Der überwiegende Anteil der UE war nicht-schwer, stand nicht im Zusammenhang mit der Studienbehandlung und ließ sich ohne weitere Behandlung

beheben (26). Keine Patient:innen brachen die Studie aufgrund von UE ab oder verstarben aufgrund eines UE (22–24).

Die häufigsten UE nach *System Organ Class* (SOC) bei den mit Rimegepant behandelten Patient:innen waren in den 3 pivotalen Studien Magen-Darm-Erkrankungen (3,1 %-4,6 %), Infektionen und Infektionskrankheiten (2,4 %-4,2 %), Erkrankungen des Nervensystems (1,3 %-2,6 %) und Untersuchungen (1,7 %-1,8 %). Die häufigsten UE nach bevorzugter Bezeichnung (*Preferred Term*, PT) bei den mit Rimegepant behandelten Patient:innen waren in den 3 pivotalen Studien Übelkeit (0,9 %-1,8 %) und Harnwegsinfektionen (0,4 %-1,5 %) (22–24).

Insgesamt zeigt sich in der Kategorie Verträglichkeit aufgrund der seltenen schweren und schwerwiegenden UE sowie der insgesamt niedrigen Gesamtrate von UE jeglichen Schweregrades ein gut handhabbares, erwartbares und zu Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil von Rimegepant.

Die positiven Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rimegepant spiegeln sich ebenfalls in den Ergebnissen der Studien BHV3000-310, BHV3000-313 und BHV3000-318 im Rahmen der Untersuchung von Patient:innen aus China, Südkorea und Japan mit Rimegepant wider (27–29). Auch die Ergebnisse der Phase-II-b-Studie CN170-003 belegen die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Rimegepant für die Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen (30).

Die Langzeitsicherheit der wiederholten Behandlung der akuten Migräne mit Rimegepant wurde durch die Ergebnisse der BHV3000-201, einer *Open-Label*-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, bestätigt (31). Auch die gepoolte Analyse der Studie BHV3000-201 und der Studie BHV3000-318, einer weiteren *Open-Label*-Studie zur Langzeitsicherheit von Rimegepant bei chinesischen Patient:innen, untermauert die positiven Ergebnisse zur Verträglichkeit und zeigte die dauerhafte Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztage über 52 Wochen hinweg (32). In der Studie BHV3000-401, in der Patient:innen aus vorangegangenen Rimegepant-Studien nach Studienabschluss im Rahmen eines *Expanded Access Program* (EAP) weiterbehandelt wurden, wurde das günstige, gut handhabbare Sicherheitsprofil von Rimegepant in der Akutbehandlung der Migräne ebenfalls aufgezeigt (33).

Im Rahmen der *Open Label Extension* (OLE)-Phase Studie BHV3000-305 zur Migräneprophylaxe mit Rimegepant konnten Patient:innen zusätzlich zu der präventiven Behandlung mit 75 mg Rimegepant jeden 2. Tag, 75 mg Rimegepant für die Akuttherapie eingenommen werden, wenn eine Migräneattacke an Tagen auftrat, an denen keine Dosis zur Prophylaxe eingenommen wurde (34). Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen, dass eine Kombination der Akuttherapie mit Rimegepant und der präventiven Behandlung mit Rimegepant möglich ist (35). Außerdem zeigte sich Rimegepant in der Behandlung von multiplen, aufeinanderfolgenden Migräneattacken unter der teilweise täglichen Einnahme als sicher und verträglich (35). Somit ist ein umfassendes Management der Erkrankung sowohl akut als auch präventiv mit Rimegepant möglich.

Ergebnisse einer MAIC (*Matching-Adjusted Indirect Comparison*)-Analyse von Rimegepant im Vergleich zu Lasmiditan

Es wurde ein indirekter Vergleich des zu bewertenden Wirkstoffs Rimegepant gegenüber der zVT Lasmiditan zur Akuttherapie der Migräne durchgeführt (36). Der Vergleich beruht auf einer *unanchored* MAIC-Analyse, mittels der Daten der einarmigen Studie BHV3000-201 (NCT03266588) zur Behandlung mit 75 mg Rimegepant den Daten der Studie GLADIATOR (NCT02565186) zur Behandlung mit 100 mg und 200 mg Lasmiditan gegenübergestellt wurden (36). Beide Studien waren nicht-vergleichend, sahen eine Gabe der Wirkstoffe beim Auftreten einer Migräneattacke vor und untersuchten die Sicherheit und Verträglichkeit der Wirkstoffe. Die Studien waren aufgrund der Ähnlichkeit des Studiendesigns, der Kovariaten zu Baseline und der Endpunkte für einen indirekten Vergleich geeignet. Lediglich in der Messung der Verträglichkeitsendpunkte lagen Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität der UE-Messung vor, da in der Rimegepant-Studie UE zu jeglichen Zeitpunkten gemeldet werden konnten, während sich in der Lasmiditan-Studie die Messung von UE auf 48 Stunden nach der Einnahme beschränkte (36). Ziel der MAIC war der Vergleich der Langzeitsicherheit von Rimegepant im Vergleich zur zVT Lasmiditan in Bezug auf die Behandlungsabbrüche und UE über die Behandlung mit 75 mg Rimegepant gegenüber 100 mg sowie 200 mg Lasmiditan über 52 Wochen hinweg (36). Für das *Matching* der Rimegepant BHV3000-201 Patient:innen mit den aggregierten Daten der GLADIATOR-Studie wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht, Aura in der Vorgeschichte, Dauer der Migränenvorgeschichte in Jahren, Anzahl der Migräneattacken pro Monat und Verwendung von präventiver Begleitmedikation verwendet (36). Die MAIC-Gewichtungen wurden für die in BHV3000-201 aufgenommenen Patient:innen berechnet und zur Vereinfachung des Vergleichs auf die ursprüngliche Stichprobengröße skaliert (36).

Die Ergebnisse der MAIC unterstützen das günstige Verträglichkeitsprofil von Rimegepant und zeigen einen Vorteil von Rimegepant im Vergleich zu Lasmiditan hinsichtlich der Behandlungsabbrüche und des Auftretens von UE (36). Über den Behandlungszeitraum von über 52 Wochen war Rimegepant im Vergleich zu Lasmiditan 100 mg bzw. 200 mg mit einer geringeren Rate von Behandlungsabbrüchen assoziiert (35,3 % vs. 53,0 %, *Odds Ratio* [OR]: 0,48 bzw. 34,5 % vs. 51,5 %, OR: 0,50) (36). Ebenso brachen weniger Patient:innen unter Rimegepant die Behandlung aufgrund eines UE ab als unter Lasmiditan 100 mg bzw. 200 mg (OR: 0,25 bzw. OR: 0,20) (36). Für das Auftreten von UE zeigte die Behandlung mit Rimegepant ein signifikant reduziertes Risiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Lasmiditan 100 mg hinsichtlich des Auftretens von Schwindel (2,4 % vs. 15,7 %), Somnolenz (1,5 % vs. 7,8 %), Parästhesien (0,5 % vs. 5,3 %), Müdigkeit (1,7 % vs. 4,7 %), Asthenie (0,1 % vs. 1,5 %) und Lethargie (0,1 % vs. 2,0 %) (36). Das häufigste UE unter der Behandlung mit Rimegepant war Übelkeit (3 %), die ähnlich häufig unter Lasmiditan 100 mg (3,9 %) und signifikant häufiger unter Lasmiditan 200 mg (5,3 %) auftrat (36).

Gesamtschau zum medizinischen Nutzen von Rimegepant

Rimegepant ist indiziert zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen (1). Die Migräne ist eine chronische neurologische Erkrankung, die von starken Kopfschmerzattacken und dem Auftreten von schwerwiegenden, beeinträchtigenden Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und einer erhöhten Sensitivität gegenüber Licht, Geräuschen und Gerüchen geprägt ist. Migräneattacken können unbehandelt zwischen 4 und 72 Stunden andauern (5). Die Migräne selbst führt zu einem starken Leidensdruck und erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität für betroffene Patient:innen (6). Zusätzlich leiden Migräne-Patient:innen nachweislich vermehrt an Komorbiditäten, wie neurologischen Erkrankungen und Beeinträchtigungen der mentalen Gesundheit (7). Eine Migräne beeinträchtigt daher das Leben der Patient:innen grundlegend, mit Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden, die Familie und den Beruf und verursacht sowohl direkte medizinische als auch indirekte und intangible Kosten (6, 8). Für die Patient:innen im Anwendungsgebiet besteht ein relevanter ungedeckter therapeutischer Bedarf.

Rimegepant ist der erste oral verabreichte CGRP-Rezeptorantagonist, der sowohl für die Akuttherapie der Migräne als auch für die präventive Behandlung der episodischen Migräne zugelassen ist. Mit seinem neuartigen Wirkmechanismus mit dualer Indikation und innovativer Darreichungsform hat Rimegepant das Potenzial, den bestehenden relevanten therapeutischen Bedarf in der Akuttherapie der Migräne zu decken. Durch die innovative Darreichungsform ist eine schnelle Verfügbarkeit des Wirkstoffs gewährleistet, wodurch ein schnellerer Wirkeintritt erfolgt.

Die Bedeutung von Rimegepant in der Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen zeigt sich insbesondere anhand der schnell eintretenden, wirksamen und anhaltenden Schmerzlinderung, Schmerzfreiheit und Linderung der belastendsten, migräneassoziierten Symptome Photophobie, Phonophobie und Übelkeit. Dies führt gleichzeitig zu einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit durch Rimegepant, die bereits 60 Minuten nach der Einnahme eintritt, und zu einer Erhöhung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Rimegepant bei einem gut handhabbaren und erwartbaren Sicherheitsprofil. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit waren über die 3 Phase-III-Studien hinweg robust und konsistent und zeigten in den Nutzenkategorien zu Morbidität und Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile sowie ein vergleichbares Sicherheitsprofil gegenüber Placebo. Zusätzlich hat Rimegepant als Schmelztablette einen einfachen Verabreichungsweg für die orale Therapie, was die Therapieadhärenz der Patient:innen erhöhen kann. Gegenüber alternativen Therapien zeichnet Rimegepant insbesondere das vorteilhafte Sicherheitsprofil aus, das keine Hinweise auf Sicherheitsrisiken im Hinblick auf das Herz-Kreislauf-System und die Leber zeigte. Zusätzlich benötigen alternative Behandlungsmethoden eine Nachdosierung, um eine ähnliche Schmerzfreiheit wie Rimegepant zu erreichen, während Rimegepant sich bereits bei einer einzelnen Dosis als wirksam in der Erreichung einer Schmerzfreiheit erwies.

Zusammengefasst stellt Rimegepant mit seinem vorteilhaften Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil eine wichtige, neue Behandlungsmöglichkeit im Therapiespektrum der

Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura dar, mit der ein relevanter therapeutischer Bedarf für erwachsene Patient:innen mit akuter Migräne gedeckt werden kann. Insbesondere für Patient:innen, die eine Kontraindikation gegen Triptane haben oder bei denen Analgetika/NSAR/Triptane unwirksam sind, stellt Rimegepant eine relevante, effektive Therapieoption dar, die sowohl den Leidensdruck als auch den Einsatz von Opioiden und den Medikamentenübergebrauch reduzieren kann. Ebenso kann Rimegepant die Lebensqualität und Produktivität dieser Patient:innen essenziell erhöhen. Rimegepant zeigte sich bei Patient:innen mit Kontraindikation gegen Triptane oder bei denen Analgetika/NSAR/Triptane unwirksam sind, als wirksam und nebenwirkungsarm und kann daher als eine neue Behandlungsoption für diese Patient:innen dienen.

Der medizinische Nutzen von Rimegepant in der Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei erwachsenen Patient:innen ist durch die Zulassung am 25.04.2022 von der Europäischen Kommission belegt (9). Es liegt jedoch keine Evidenz vor, die nach den Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß der Verfahrensordnung des G-BA geeignet ist, einen Zusatznutzen gegenüber der zVT abzuleiten. Aus diesem Grund wird **kein Zusatznutzen** beansprucht.

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 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien 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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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 2006²⁰) 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.

²⁰ 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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VYDURA® 75 mg Lyophilisat zum Einnehmen. Stand: April 2025 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zu Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-042 Rimegepant zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen 12.06.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 20.03.2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
4. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Lasmiditan (RAYVOW®) Modul 4 A Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6593/2023_04_17_Modul4A_Lasmiditan.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
5. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Health Information - Migraine. 2025. Verfügbar unter: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/migraine>. [Zugriff am: 14.04.2025].
6. Ruiz de Velasco I, González N, Etxeberria Y, Garcia-Monco JC. Quality of Life in Migraine Patients: A Qualitative Study. Cephalalgia. 2003; 23(9):892–900. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00599.x.
7. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Bostic R, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. J Headache Pain. 2020; 21(1):23. doi:10.1186/s10194-020-1084-y.
8. Eltrafi A, Shrestha S, Ahmed A, Mistry H, Paudyal V, Khanal S. Economic burden of chronic migraine in OECD countries: a systematic review. Health Econ Rev. 2023; 13(1):43. doi:10.1186/s13561-023-00459-2.
9. European Medicines Agency (EMA). Medicines - Vydura: Rimegepant. 2025. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura>. [Zugriff am: 14.04.2025].
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0. 19.09.2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>. [Zugriff am: 14.04.2025].
11. Wong SS-L, 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):451–5.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung: Datenbanken zur Suche in Studienregistern. 2025.

Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern>. [Zugriff am: 14.04.2025].

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal. 2024. [Zugriff am: 14.04.2025].
14. Pfizer Inc. Pfizer Completes Acquisition of Biohaven Pharmaceuticals. 2022. Verfügbar unter: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-completes-acquisition-biohaven-pharmaceuticals>. [Zugriff am: 14.04.2025].
15. Lipton RB, Hutchinson S, Ailani J, Reed ML, Fanning KM, Manack Adams A, Buse DC. Discontinuation of Acute Prescription Medication for Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019; 59(10):1762–72. doi:10.1111/head.13642.
16. Alam A, Munjal S, Reed M, Bostic R, Buse D, Schwedt T, et al. Triptan Use and Discontinuation in a Representative Sample of Persons With Migraine: Results From Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study (P4.10-019). *Neurology* 2019. doi:10.1212/WNL.92.15_supplement.P4.10-019.
17. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: Entwicklungsstufe: S1. 2022. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/therapie-der-migraneattacke-und-prophylaxe-der-migrane-2022>. [Zugriff am: 08.04.2025].
18. Biohaven Pharmaceutical Holding Company Limited. Clinical Protocol Study BHV3000-301: Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Safety and Efficacy, Trial of BHV-3000 (rimegepant) for the Acute Treatment of Migraine 23.01.2018.
19. Biohaven Pharmaceutical Holding Company Limited. Clinical Protocol Study BHV3000-302: Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Safety and Efficacy, Trial of BHV-3000 (rimegepant) for the Acute Treatment of Migraine 23.01.2018.
20. Biohaven Pharmaceutical Holding Company Limited. Clinical Protocol Study BHV3000-303: Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (rimegepant) Orally Disintegrating Tablet (ODT) for the Acute Treatment of Migraine 23.07.2018.
21. European Medicines Agency (EMA). Vydura: EPAR - Public Assessment Report. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vydura-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 08.04.2025].
22. Biohaven Pharmaceuticals Inc. Rimegepant (BHV-3000): BHV3000-303 Clinical Study Report 16.04.2019.
23. Biohaven Pharmaceuticals Inc. Rimegepant (BHV-3000): BHV3000-301 Clinical Study Report 22.03.2019.
24. Biohaven Pharmaceuticals Inc. Rimegepant (BHV-3000): BHV3000-302 Clinical Study Report 22.03.2019.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zu Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-459 Rimegepant zur Akutbehandlung der Migräne 02.05.2022.

26. Pfizer Medical. Pooled Phase 3 trials of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Pooled analysis.
27. BioShin Limited. Rimegepant (BHV-3000): BHV3000-310 Clinical Study Report 19.08.2022.
28. Pfizer Inc. Rimegepant (BHV-3000): C4951022 (BHV3000-313) Clinical Study Report 01.11.2024.
29. Pfizer Inc. Rimegepant (BHV-3000): BHV3000-318 (C4951018) Clinical Study Report 11.09.2024.
30. Bristol-Myers Squibb Company. Rimegepant (BMS-927711): CN170003 Clinical Study Report 15.03.2013.
31. Biohaven Pharmaceuticals Inc. Rimegepant (BHV-3000): BHV3000-201 Clinical Study Report 17.02.2020.
32. Yu S, Fullerton T, Pixton G, Zou Y, Zhong Q, Zhu H. Use of Rimegepant 75 mg for the Acute Treatment of Migraine is Associated With a Reduction in Monthly Migraine Days: A Pooled Analysis of 2 Open-Label Trials: Presented at the 20th Migraine Trust International Symposium (MTIS) 05-08.09.2024. London, UK.
33. Biohaven Pharmaceuticals Inc. Rimegepant (BHV-3000): BHV3000-401 Expanded Access Study Report 03.11.2020.
34. Biohaven Pharmaceutical Holding Company Limited. Clinical Protocol Study BHV3000-305: A Phase 2/3, Randomized, Doubleblind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Migraine Prevention 25.08.2020.
35. Biohaven Pharmaceuticals Inc. Rimegepant (BHV-3000): BHV3000-305 Clinical Study Report 05.06.2020.
36. Rogula B, Brún C de, Powell L, Jenkins A, Kitano T, Atkinson J, Abraham L. Long-term safety and discontinuation for rimegepant versus lasmiditan in the acute treatment of migraine: A matching-adjusted indirect comparison: Presented at the 18th European Headache Congress 04.-07.12.2024. Rotterdam, Netherlands.

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 ²¹] – 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

²¹ 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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.03.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 March 21	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (1) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp rimegepant/	725
2	(rimegepant or “rimegepant sul##ate”).mp	753
3	(vydura or nurtec).mp	55
4	(BHV-3000 or „BHV 3000“ or BHV3000 or BMS-927711 or “BMS 927711” or BMS927711).mp	103
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	757
6	exp migraine/	85209
7	(migraine* or „migraine disorder*“).mp	94148
8	((Headache adj2 migrain*) or (migrain* adj2 headache)).mp.	10035
9	6 OR 7 OR 8	94206
10	random*.tw.	2182906
11	placebo*.mp.	553925
12	double-blind*.tw.	260000
13	10 OR 11 OR 12	2470955
14	5 AND 9 AND 13	281
15	limit 14 to (english or german)	278
16	remove duplicates from 15	267

Datenbankname		MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		24.03.2025
Zeitsegment		1946 to March 21, 2025
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (1) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(rimegepant or “rimegepant sul##ate”).mp	229
2	(vydura or nurtec).mp	18
3	(BHV-3000 or „BHV 3000“ or BHV3000 or BMS-927711 or “BMS 927711” or BMS927711).mp	24
4	1 OR 2 OR 3	233
5	exp migraine disorders/	33858
6	(migraine* or „migraine disorder*“).mp	50905
7	((Headache adj2 migrain*) or (migrain* adj2 headache)).mp.	6232
8	5 OR 6 OR 7	50991
9	randomi#ed controlled trial.pt.	634218
10	randomi#ed.mp.	1178712
11	placebo*.mp.	280752
12	9 OR 10 OR 11	1258606
13	4 AND 8 AND 12	67
14	limit 13 to (english or german)	67
15	remove duplicates from 14	67

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.03.2025	
Zeitsegment	1991 – February 2025	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(rimegepant or “rimegepant sul##ate”).mp	166
2	(vydura or nurtec).mp	13
3	(BHV-3000 or „BHV 3000“ or BHV3000 or BMS-927711 or “BMS 927711” or BMS927711).mp	31
4	1 OR 2 OR 3	168
5	exp migraine disorders/	3877
6	(migraine* or „migraine disorder*“).mp	10199
7	((Headache adj2 migrain*) or (migrain* adj2 headache)).mp.	2258
8	5 OR 6 OR 7	10207
9	4 AND 8	162
10	limit 9 to (english or german)	162
11	remove duplicates from 10	161

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	24.03.2025
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	rimegepant OR "rimegepant sulfate" OR "rimegepant sulphate" OR vydura OR nurtec OR BHV-3000 OR "BHV 3000" OR BHV3000 OR BMS-927711 OR "BMS 927711" OR BMS927711
Treffer	49

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.03.2025
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	rimegepant OR "rimegepant sulfate" OR "rimegepant sulphate" OR vydura OR nurtec OR BHV-3000 OR "BHV 3000" OR BHV3000 OR BMS-927711 OR "BMS 927711" OR BMS927711
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Es wurde keine Publikation im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT03266588	ClinicalTrials.gov 2023. A Multicenter, Open Label Long-Term Safety Study of BHV-3000 in the Acute Treatment of Migraine: NCT03266588. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03266588 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
2	NCT05211154	ClinicalTrials.gov 2023. A Randomized, Parallel-Group, Single-Attack, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of Diclofenac Potassium and Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine (ATOM): NCT05211154 / 2021-001057-31. Danish Headache Center. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05211154 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
3	NCT03235479	ClinicalTrials.gov 2023. BHV3000-301: Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (Rimegepant) for the Acute Treatment of Migraine: NCT03235479. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03235479 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
4	NCT03237845	ClinicalTrials.gov 2023. BHV3000-302 : Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (Rimegepant) for the Acute Treatment of Migraine: NCT03237845. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03237845 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
5	NCT03461757	ClinicalTrials.gov 2023. BHV3000-303: Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (Rimegepant) Orally Disintegrating Tablet (ODT) for the Acute Treatment of Migraine: NCT03461757. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03461757 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
6	NCT04574362	ClinicalTrials.gov 2023. BHV3000-310: Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV3000 (Rimegepant) 75 mg for the Acute Treatment of Migraine: NCT04574362. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04574362 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
7	NCT03934086	ClinicalTrials.gov 2023. BHV3000-401: An Open-label, Intermediate-size, Expanded Access Study of BHV-3000 in the Acute Treatment of Migraine: NCT03934086. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03934086 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
8	NCT05888766	ClinicalTrials.gov 2023. How to Predict Response to Acute Treatment of Migraine With Rimegepant 75 mg: a Biochemical and Neurophysiological Study: NCT05888766. University of Roma La Sapienza. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05888766 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
9	NCT01445067	ClinicalTrials.gov 2023. Phase I, Open-Label, Randomized, Single Sequence Study With Two Dose Groups to Compare the Pharmacokinetics of BMS-927711 in Migraine Subjects During an Acute Migraine Attack and During Non-Migraine Period: NCT01445067. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01445067 abgerufen am: 24.03.2025.	A2 (Intervention)
10	NCT01430442	ClinicalTrials.gov 2023. Phase IIb: Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Dose-ranging Trial of BMS-927711 for the Acute Treatment of Migraine: NCT01430442. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01430442 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	NCT06439628	ClinicalTrials.gov 2024. A Chinese Real-world Study of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: NCT06439628. Chinese PLA General Hospital. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06439628 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
12	NCT06473597	ClinicalTrials.gov 2024. A Comparison of Rimegepant Orally Disintegrating Tablet (Nurtec ODT) to Rizatriptan Benzoate Orally Disintegrating Tablet (Maxalt MLT-ODT) in Adult Patients Presenting to the ED With Migraine Headache: Randomized, Double-Blind, Clinical Trial: NCT06473597. Antonios Likourezos. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06473597 abgerufen am: 24.03.2025.	A1 (Studienpopulation)
13	NCT03829241	ClinicalTrials.gov 2024. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Troriluzole in Generalized Anxiety Disorder: NCT03829241. Biohaven Pharmaceuticals, Inc. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829241 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
14	NCT05248997	ClinicalTrials.gov 2024. A Phase 2/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (Rimegepant) Orally Disintegrating Tablet (ODT) for the Acute Treatment of Chronic Rhinosinusitis (CRS) With or Without Nasal Polyps: NCT05248997. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05248997 abgerufen am: 24.03.2025.	A1 (Studienpopulation)
15	NCT05262517	ClinicalTrials.gov 2024. A Phase 2/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (Rimegepant) Orally Disintegrating Tablet (ODT) for the Acute Treatment of Temporomandibular Disorders (TMD): NCT05262517. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05262517 abgerufen am: 24.03.2025.	A1 (Studienpopulation)
16	NCT03732638	ClinicalTrials.gov 2024. A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Migraine Prevention: NCT03732638. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732638 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT05810038	ClinicalTrials.gov 2024. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant for Migraine Prevention in Chinese Participants: NCT05810038. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05810038 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
18	NCT05399485	ClinicalTrials.gov 2024. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant for Migraine Prevention in Japanese Subjects: NCT05399485. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05399485 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
19	NCT05156398	ClinicalTrials.gov 2024. 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: NCT05156398 / 2024-512382-13. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05156398 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
20	NCT05217927	ClinicalTrials.gov 2024. A Phase 4 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Episodic Migraine Prevention With Multiple Dosing Regimens: NCT05217927 / 2021-005239-22. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05217927 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
21	NCT05207865	ClinicalTrials.gov 2024. A Phase 4, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Daily Dosing of Rimegepant in Episodic Migraine Prevention: NCT05207865. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05207865 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
22	NCT05518123	ClinicalTrials.gov 2024. A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Rimegepant for the Prevention of Migraine in Adults With a History of Inadequate Response to Oral Preventive Medications: NCT05518123 / 2024-513270-21. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05518123 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
23	NCT04629950	ClinicalTrials.gov 2024. A Pilot Study of Rimegepant in Moderate Plaque-type Psoriasis: NCT04629950. Weill Medical College of Cornell University. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04629950 abgerufen am: 24.03.2025.	A1 (Studienpopulation)
24	NCT05709106	ClinicalTrials.gov 2024. A Prospective Real World Study of Rimegepant in the Treatment of Migraine: NCT05709106. Ruijin-Hainan Hospital Shanghai Jiao Tong University School Of Medicine. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05709106 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
25	NCT05046613	ClinicalTrials.gov 2024. A Prospective, Registry-based, Observational Study to Assess Maternal, Fetal and Infant Outcomes Following Exposure to Rimegepant: The Migraine Observational Nurtec Pregnancy Registry (MONITOR): NCT05046613. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05046613 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
26	NCT06221267	ClinicalTrials.gov 2024. A Registry Study on Rimegepant for the Treatment of Migraine Participants in Guangdong-Hong Kong-Macao Greater Bay Area: NCT06221267. Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06221267 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
27	NCT04860713	ClinicalTrials.gov 2024. An Efficacy and Safety of Proprietary Formulations of Oral Ketamine + Aspirin and Nurtec (Rimegepant) in Adult Patients Presenting to the ED With Acute Headache: Prospective, Randomized, Open-Label, Clinical Trial: NCT04860713. Antonios Likourezos. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04860713 abgerufen am: 24.03.2025.	A1 (Studienpopulation)
28	NCT06641466	ClinicalTrials.gov 2024. AN INTERVENTIONAL EFFICACY AND SAFETY, PHASE 3, DOUBLE-BLIND, PARALLEL GROUP STUDY TO INVESTIGATE INTERMITTENT PREVENTION OF MENSTRUAL MIGRAINE WITH RIMEGEPANT COMPARED WITH PLACEBO IN WOMEN PARTICIPANTS 18 TO 45 YEARS OF AGE: NCT06641466. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06641466 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT06616194	ClinicalTrials.gov 2024. AN INTERVENTIONAL, EFFICACY, AND SAFETY, PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY WITH AN OPEN-LABEL EXTENSION TO INVESTIGATE RIMEGEPANT IN MIGRAINE PREVENTION IN ADOLESCENTS 12 TO LESS THAN 18 YEARS OF AGE WITH CHRONIC MIGRAINE: NCT06616194. BHV3000-320. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06616194 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
30	NCT05371652	ClinicalTrials.gov 2024. An Interventional, Phase 3, Single Arm, Open Label Study to Investigate Long-term Safety of Rimegepant Orally Disintegrate Tablets for the Acute Treatment of Migraine in Chinese Participants: NCT05371652. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05371652 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
31	NCT03941834	ClinicalTrials.gov 2024. BHV3000-202: Phase 2: A Double-Blind, Placebo Controlled, Crossover Trial of BHV-3000 (Rimegepant) for Treatment Refractory Trigeminal Neuralgia: NCT03941834. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03941834 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
32	NCT05509400	ClinicalTrials.gov 2024. BHV3000-406 (C4951004): A Phase 4, Randomized, Double-blind Placebo-Controlled, Efficacy and Tolerability Trial of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine in Adults Unsuitable for Triptan Use: NCT05509400 / 2024-513269-37. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05509400 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
33	NCT05264714	ClinicalTrials.gov 2024. Cluster Headache Treatment With Rimegepant-Open Label Pilot Study: NCT05264714. Mayo Clinic. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05264714 abgerufen am: 24.03.2025.	A1 (Studienpopulation)
34	NCT06680206	ClinicalTrials.gov 2024. Comparing Patient-Reported Outcomes Between Rimegepant and Triptan Users With Migraine in the United States: NCT06680206. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06680206 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
35	NCT06467370	ClinicalTrials.gov 2024. CONFIDENCE: A Prospective Observational Study With Acute Treatment of Rimegepant ODT on Consistency, Satisfaction and Tolerability of Treatment in the Real World: NCT06467370. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06467370 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
36	NCT05399459	ClinicalTrials.gov 2024. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine in Japanese Subjects: NCT05399459. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05399459 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
37	NCT05903027	ClinicalTrials.gov 2024. Effectiveness and Tolerability of Rimegepant As Acute Migraine Treatment: a Prospective, Multicentric, Cohort Study (GAINER): NCT05903027. University of Florence. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05903027 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
38	NCT06412965	ClinicalTrials.gov 2024. Evaluation of the Reliability of Effect of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine Across Multiple Attacks: NCT06412965. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06412965 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
39	NCT06212661	ClinicalTrials.gov 2024. Migraine Medication Effects on Urinary Symptoms: NCT06212661. The Cleveland Clinic. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06212661 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
40	NCT04743141	ClinicalTrials.gov 2024. Phase 3, Multicenter, Open-label Study to Assess the Long-term Safety and Tolerability of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine (With or Without Aura) in Children and Adolescents ≥ 6 to < 18 Years of Age: NCT04743141 / 2024-512744-32. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04743141 abgerufen am: 24.03.2025.	A1 (Studienpopulation)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT04649242	ClinicalTrials.gov 2024. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Group Sequential, Placebo-controlled Study to Assess Efficacy and Safety of Rimegepant for the Treatment of Migraine (With or Without Aura) in Children and Adolescents ≥ 6 to < 18 Years of Age: NCT04649242 / 2024-512743-23. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649242 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
42	NCT06267664	ClinicalTrials.gov 2024. Real-world Effectiveness and Tolerability of Triptans-Ditans-Gepants (TRIDIGEP): an International Prospective Multicentric Cohort Study: NCT06267664. Hospital Cl��nico Universitario de Valladolid. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06267664 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
43	NCT05198245	ClinicalTrials.gov 2024. Retrospective Cohort Study of Pregnancy Outcomes in Women Exposed to Rimegepant During Pregnancy: NCT05198245. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05198245 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
44	NCT06409832	ClinicalTrials.gov 2024. RimegepAnt effectIvenesS and tolErability as Migraine Preventive Treatment: a Prospective, Multicentric, Cohort Study (RAISE): NCT06409832. University of Florence. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409832 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)
45	NCT06221111	ClinicalTrials.gov 2024. Rimegepant, a CGRP Antagonist, in the Treatment of Visceral Sensation and Chronic Abdominal Pain: A Pilot Study: NCT06221111. Mayo Clinic. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06221111 abgerufen am: 24.03.2025.	A1 (Studienpopulation)
46	NCT06532357	ClinicalTrials.gov 2024. Satisfaction With Treatment Outcomes in People With Migraine Receiving Rimegepant or Triptans: a Descriptive Analysis From a Real-world Migraine Tracking App: NCT06532357. Pfizer. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06532357 abgerufen am: 24.03.2025.	A5 (Studientyp)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
47	NCT05127486	ClinicalTrials.gov 2024. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant in Adult Participants With Episodic Migraine: NCT05127486. Eli Lilly and Company. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05127486 abgerufen am: 24.03.2025.	A1 (Studienpopulation)
48	NCT06728345	ClinicalTrials.gov 2024. The Real-world Study of Rimegepant for the Preventive Treatment in Female Migraine Patients: NCT06728345. The First Affiliated Hospital of Soochow University. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06728345 abgerufen am: 24.03.2025	A5 (Studientyp)
49	NCT06748664	ClinicalTrials.gov 2025. A Clinical Trial of Rimegepant for Vestibular Migraine Evaluation: Pre-experiment: NCT06748664. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06748664 abgerufen am: 24.03.2025	A1 (Studienpopulation)
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
50	2021-005246-15	EU-CTR 2021. 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: 2021-005246-15. Biohaven Pharmaceuticals Holding Company Limited. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005246-15 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
51	2021-005239-22.	EU-CTR 2021. A Phase 4 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Episodic Migraine Prevention with Multiple Dosing Regimens: 2021-005239-22. Pfizer Inc. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005239-22 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	2021-001057-31	EU-CTR 2021. A Randomized, Parallel-Group, Single-Attack, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of Diclofenac Potassium and Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine (ATOM): 2021-001057-31. Glostrup Hospital, Danish Headache Center. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001057-31 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
53	2022-001175-14	EU-CTR 2022. BHV3000-406: A Phase 4, Randomized, Double-blind Placebo-Controlled, Efficacy and Tolerability Trial of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine in Adults Unsuitable for Triptan Use: 2022-001175-14. Biohaven Pharmaceuticals, Inc. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001175-14 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
54	2022-001176-34	EU-CTR 2022. BHV3000-407: A Phase 4, Randomized, Doubleblind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Rimegepant for the Prevention of Migraine in Adults with a History of Inadequa(...): 2022-001176-34. Pfizer Inc. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001176-34 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)
55	2020-003761-18	EU-CTR 2020. Phase 3, multicenter, open-label study to assess the long-term safety and tolerability of rimegepant for the acute treatment of migraine (with or without aura) in children and adolescents ≥ 6 to $< (\dots)$: 2020-003761-18. Biohaven Pharmaceuticals Inc. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003761-18 abgerufen am: 24.03.2025.	A1 (Studienpopulation)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
56	2020-003517-35	EU-CTR 2020. Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, group sequential, placebo-controlled study to assess efficacy and safety of rimegepant for the treatment of migraine (with or without aura) in childr(...): 2020-003517-35. Studiennummer des Sponsors: 2020-003517-35. Pfizer, Inc. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003517-35 abgerufen am: 24.03.2025.	A3 (Vergleichstherapie)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-32 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 4-32 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>
Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studien identifiziert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	N/A
Methoden		
3	Studiendesign	N/A
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	N/A
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	N/A
4	Probanden / Patienten	N/A
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	N/A
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	N/A
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	N/A
6	Zielkriterien	N/A
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	N/A
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	N/A
7	Fallzahl	N/A
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	N/A
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	N/A
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	N/A
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	N/A
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	N/A
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	N/A
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?	N/A
11	Verblindung	N/A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	N/A
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	N/A
12	Statistische Methoden	N/A
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	N/A
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	N/A
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	N/A
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	N/A
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	N/A
14	Aufnahme / Rekrutierung	N/A
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	N/A
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	N/A
a: nach CONSORT 2010. N/A: Nicht zutreffend (<i>Not Applicable</i>)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studien identifiziert.

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.

Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Nicht zutreffend. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studien identifiziert.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nicht zutreffend. Es wurden keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen 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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

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:

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:
