

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rimegepant (VYDURA®)

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

Modul 4 B

*Präventive Behandlung von episodischer Migräne bei
Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro
Monat haben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik.....	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	22
4.2.3 Informationsbeschaffung	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	51
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	52
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	64
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	64
4.3.1.3.1.1 Morbidität – RCT	67
4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	79
4.3.1.3.1.3 Verträglichkeit – RCT	88

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	93
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	95
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	95
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	95
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	95
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	96
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	96
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	96
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	99
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	99
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	99
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	99
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	99
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	100
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	100
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	102
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	102
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	102
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	102
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	103
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	103
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	103
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	104
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	104
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	104
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	105
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	117
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	117
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	117
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	117
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	118
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	118
4.6	Referenzliste	120
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		124
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		128
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		130

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	131
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	152
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	175

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung – Suche nach RCT	15
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung – Suche nach RCT	22
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie CHALLENGE-MIG	32
Tabelle 4-4: Übersicht der im vorliegenden Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte	33
Tabelle 4-5: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte	40
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik (Monatliche Migränekopfschmerztag)	68
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitssymptomatik (Monatliche Migränekopfschmerztag) in RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Krankheitssymptomatik (Monatliche Migränekopfschmerztag), Responder-Analyse aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-19: Ergebnisse für mittlere Änderung der Krankheitssymptomatik (Monatliche Migränekopfschmerztag), MMRM Analyse aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Krankheitsschwere (PGI-S)	76
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsschwere (PGI-S) in RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-22: Ergebnisse für mittlere Änderung der Krankheitsschwere (PGI-S), MMRM Analyse aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Krankheitsspezifische Lebensqualität (MIDAS)	79
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsspezifische Lebensqualität (MIDAS) in RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Krankheitsspezifische Lebensqualität (MIDAS) aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQ v2.1)	84
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQ v2.1) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQ v2.1) aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Verträglichkeit	88
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-31: Beobachtungsdauer für Verträglichkeit aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4 -33 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	94
Tabelle 4-34: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	94
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	96
Tabelle 4-36: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	97
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	97
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	97
Tabelle 4-39: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	98
Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	100
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	100
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	101

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	101
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	103
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Patientenpopulation der pivotalen Phase-II/III-Studie BHV3000-305 (<i>Evaluable</i> mITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-47: Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der pivotalen Phase-II/III-Studie BHV3000-305 zu Rimegepant.....	110
Tabelle 4-48: Ergebnisse zur Verträglichkeit der pivotalen Phase-II/III-Studie BHV3000-305 zu Rimegepant.....	112
Tabelle 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	117
Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHALLENGE-MIG	152
Tabelle 4-51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHALLENGE-MIG	176

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 4-2: Studienschema der Studie CHALLENGE-MIG.....	60
Abbildung 4-3: Flow-Chart der Studie CHALLENGE-MIG.....	174

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bzw.	Beziehungsweise
CGI-C	<i>Clinical Global Impression of Change</i>
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CYP3A	Cytochrom P450 3A
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
d. h.	Das heißt
eDiary	Elektronisches Tagebuch (<i>Electronic Diary</i>)
EEIG	<i>European Economic Interest Grouping</i>
EF	<i>Emotional Function</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
ePRO	<i>Electronic Patient-Reported Outcome</i>
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>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GCP	Gute klinische Praxis (<i>Good Clinical Practice</i>)
GLIMMIX	<i>Generalized Linear Mixed Model</i>
GLM	<i>Generalized Linear Model</i>
GLMEM	<i>Generalized Linear Mixed Effects Model</i>
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H ₀	Nullhypothese
H _a	Alternativhypothese
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICHD-3	<i>International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IHS	<i>International Headache Society</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
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS	<i>Least Squares</i>
m	Meter
m ²	Quadratmeter
max	Maximum
MDD	<i>Major Depressive Disorder</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System</i>
mg	Milligramm
MHD	Migränekopfschmerztag (<i>Migraine Headache Day</i>)
MIDAS	<i>Migraine Disability Assessment</i>
min	Minimum

Abkürzung	Bedeutung
mITT	<i>Modified Intention-to-Treat</i>
mIU/ml	Milli-internationale Einheiten pro Milliliter
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeat Measures</i>)
ms	Millisekunden
MSQ	<i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patient:innen
n	Anzahl der Patient:innen mit Ausprägung
n.d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
NA	<i>Not Available</i>
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
ODT	Schmelztablette (<i>Orally Disintegrating Tablet</i>)
OLE	<i>Open Label Extension</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
p	p-Wert
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
P-gp	P-Glykoprotein
PT	Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>)
q.o.d.	Jeden 2. Tag (<i>quaque altera die</i>)
QTcF	Nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall (<i>QT Interval with Fridericia's Correction</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz (<i>Risk Difference</i>)
REML	<i>Restricted Maximum Likelihood</i>
RF-P	<i>Role Function - Preventative</i>
RF-R	<i>Role Function - Restrictive</i>
RR	Relatives Risiko
SAC	Statistisches Analysecenter
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Sicherheitsanalyseset (<i>Safety Analysis Set</i>)

Abkürzung	Bedeutung
SC	Subkutan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
SP	Studienphase
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TBL	<i>Total Bilirubin</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
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
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 B ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die präventive Behandlung von episodischer Migräne mit Rimegepant (VYDURA®) bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Patientenpopulation

Rimegepant ist indiziert zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben (1).

In dem vorliegenden Dossier werden 2 Teilpopulationen betrachtet, die vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratung gemäß §8 Absatz (Abs.) 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für das Anwendungsgebiet von Rimegepant festgelegt wurden (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.1) (2).

Teilpopulation a)

Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen.

Teilpopulation b)

Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Rimegepant gemäß den Angaben in der Fachinformation. Diese sieht eine orale Gabe von 75 mg Rimegepant jeden 2. Tag vor (1).

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird die folgende zVT für Rimegepant zugrunde gelegt (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.1) (2, 3):

Teilpopulation a) Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab oder Atogepant

Teilpopulation b) Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin,

Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

- Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab oder Eptinezumab

Die zVT entspricht hierbei der zuletzt vom G-BA benannten zVT im Anwendungsgebiet, ergänzt um Atogepant und Eptinezumab (3). Dieser Festlegung folgend wird im vorliegenden Modul 4 B für jede Teilpopulation ein Vergleich von Rimegepant mit der jeweiligen zVT angestrebt.

Die Vergleichstherapie besteht aus den genannten Wirkstoffen gemäß ihrer Fachinformation.

Endpunkte

Unter der Voraussetzung, dass entsprechende Evidenz verfügbar ist, wird im vorliegenden Modul 4 B 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

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Rimegepant wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern (*clinicaltrials.gov*, *European Union Clinical Trials Register* [EU-CTR]), sowie in bibliografischen Datenbanken (*Medical Literature Analysis and Retrieval System* [MEDLINE®], *Excerpta Medica dataBASE* [EMBASE®] und *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchgeführt. Die Selektion der relevanten Studien wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und Diskrepanzen bei der Beurteilung im Konsens geklärt. Für alle im Rahmen dieser systematischen Recherche identifizierten Studien wurden die Website des G-BA (<https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=>), das *Clinical Data* Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach zusätzlicher Evidenz durchsucht.

Im Rahmen dieser Suche wurde die Studie CHALLENGE-MIG als einzige nutzenbewertungsrelevante Studie im zugelassenen Anwendungsgebiet von Rimegepant identifiziert. Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dokuments vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf *ClinicalTrials.gov* (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige statistische Analyseplan (SAP) (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Diese dienten als Hauptquelle für die im vorliegenden Dokument berichteten Resultate. Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann

eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst und begründet.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung – Suche nach RCT

#	Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
1	Studienpopulation	Erwachsene mit episodischer Migräne, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben <u>Teilpopulation a)</u> Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen <u>Teilpopulation b)</u> Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	Studienpopulation, die nicht dem Einschlusskriterium entspricht	Konsistenz mit der Fachinformation (1) und den von G-BA bestimmten Teilpopulationen (2), Ergänzung von Atogepant
2	Intervention	Therapie mit Rimegepant (VYDURA®) gemäß Fachinformation (75 mg Schmelztablette oral, jeden 2. Tag)	Keine Therapie mit Rimegepant (VYDURA®) gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung und Konsistenz mit der Fachinformation (1)
3	Vergleichstherapie	<u>Teilpopulation a)</u> Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab oder Atogepant gemäß Zulassung <u>Teilpopulation b)</u>	Keine Therapie mit der festgelegten zVT oder die festgelegten Wirkstoffe in einer nicht zugelassenen Dosierung	Im Anwendungsgebiet zugrunde gelegte zVT (2, 3), Ergänzung von Atogepant und Eptinezumab (siehe Modul 3 B)

#	Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
		Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab oder Eptinezumab 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 (9)
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 (2)
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 <i>Review</i> , <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , <i>Note</i> , <i>Konferenz-Abstract</i> oder - <i>Paper</i> , <i>Short Survey</i> , <i>Case Report</i> 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 Beratungsgesprächs vom 18.03.2022 benannte der G-BA eine Studiendauer von mindestens 3 Monaten/12 Wochen für die Behandlungsphase in der Indikation Migräneprophylaxe als angemessen (2).

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

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

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

Im vorliegenden Modul 4 B wurden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht.

Für die Teilpopulation a) konnten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Rimegepant gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet keine geeigneten klinischen Studien identifiziert werden.

Im Rahmen dieses Dossiers wurde die Studie CHALLENGE-MIG als relevante Studie für die Teilpopulation b) identifiziert und dargestellt (siehe Abschnitt 4.3). Diese Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Da die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt wurde, liegen Pfizer nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann die Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben in Abschnitt 4.3 nicht garantiert werden. Die in diesem Dossier präsentierten Studienergebnisse der Studie CHALLENGE-MIG wurden aus der Publikation von Schwedt et al. übernommen, die Aufarbeitung der Ergebnisse entspricht jedoch nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß der Verfahrensordnung des G-BA, die für eine Zusatznutzenableitung notwendig gewesen wären. Darüber hinaus kann aufgrund der limitierten Informationen eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht vollständig ausgeschlossen werden (Anhang 4-F). Die Studie CHALLENGE-MIG erfüllt daher zwar formal die Anforderungen für die Darstellung im vorliegenden Dossier, auf Grundlage der limitierten, öffentlich verfügbaren Ergebnisse ist aber eine Ableitung des Zusatznutzens von Rimegepant gegenüber der zVT nicht möglich.

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

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 der Zulassungsstudie BHV3000-305 liegt zwar eine RCT im Anwendungsgebiet der präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben, vor, allerdings ist diese Studie Placebo-kontrolliert und erfüllt daher nicht die im Anwendungsgebiet gültige zVT. Auch die Studie CHALLENGE-MIG eignet sich aufgrund der limitierten Informationen nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens von Rimegepant gegenüber der 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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Rimegepant ist indiziert zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben (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 (10). Die Migräne selbst führt zu einem starken Leidensdruck und erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität für betroffene Patient:innen (11), die die Verfügbarkeit von wirksamen Therapien zur Migräneprophylaxe notwendig machen. Neben dem hohen Leidensdruck leiden Migräne-Patient:innen nachweislich vermehrt an Komorbiditäten, wie neurologischen Erkrankungen und Beeinträchtigungen der mentalen Gesundheit (12). 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 (11, 13). 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. Aufgrund seines günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils ist Rimegepant geeignet, den bestehenden relevanten therapeutischen Bedarf in der Migräneprophylaxe zu decken.

Die Bedeutung von Rimegepant in der präventiven Behandlung der episodischen Migräne bei Erwachsenen zeigt sich anhand der wirksamen und dauerhaften Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag. Gleichzeitig ist unter Rimegepant eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Erleichterung der Rückkehr zur normalen Funktionsfähigkeit durch geringere soziale und arbeitsbezogene Beeinträchtigungen sowie eine höhere Produktivität und ein besseres Wohlbefinden der Patient:innen zu erkennen. Im Hinblick auf die Nutzenkategorien Morbidität und Lebensqualität ist Rimegepant vergleichbar mit Galcanezumab (siehe Abschnitt 4.3.1). Gegenüber alternativen Therapien zeichnet Rimegepant insbesondere das vorteilhafte, gut handhabbare Sicherheitsprofil aus, das vergleichbar mit Placebo und von einer niedrigen Rate an unerwünschten Ereignissen (UE) geprägt ist (14). Es konnten keine Hinweise zu Sicherheitsrisiken im Hinblick auf das Herz-Kreislauf-System und die Leber identifiziert werden. Zusätzlich hat Rimegepant als Lyophilisat zum Einnehmen in Form einer Schmelztablette einen einfachen Verabreichungsweg für die orale Therapie, was im Vergleich zu alternativen Therapien zur Prävention episodischer Migräne eine Erleichterung für die Patient:innen darstellt und die Therapieadhärenz erhöhen kann.

Zusammengefasst stellt Rimegepant mit seinem vorteilhaften Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil eine wichtige, neue Behandlungsmöglichkeit im Therapiespektrum der Migräneprophylaxe dar, mit der ein relevanter therapeutischer Bedarf für Erwachsene mit episodischer Migräne gedeckt werden kann.

Der medizinische Nutzen von Rimegepant in der präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben, ist durch die Zulassung am 25.04.2022 von der Europäischen Kommission belegt (15). 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 im vorliegenden Anwendungsgebiet und für beide vom G-BA definierten Teilpopulationen a) und b) für Rimegepant **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 B ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die präventive Behandlung von episodischer Migräne mit Rimegepant (VYDURA®) bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben, im Vergleich zur zVT.

Patientenpopulation

Rimegepant ist indiziert zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben (1).

In dem vorliegenden Dossier werden 2 Teilpopulationen betrachtet, die vom G-BA im Rahmen der Beratung gemäß §8 Abs. 1 der AM-NutzenV (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.1) für das Anwendungsgebiet von Rimegepant festgelegt wurden (2).

Teilpopulation a)

Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen.

Teilpopulation b)

Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Rimegepant gemäß den Angaben in der Fachinformation. Diese sieht eine orale Gabe von 75 mg Rimegepant jeden 2. Tag vor (1).

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird die folgende zVT für Rimegepant zugrunde gelegt (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.1) (2, 3):

Teilpopulation a) Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab oder Atogepant

Teilpopulation b) Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

- Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab oder Eptinezumab

Die zVT entspricht hierbei der zuletzt vom G-BA benannten zVT im Anwendungsgebiet, ergänzt um Atogepant und Eptinezumab (3). Dieser Festlegung folgend wird im vorliegenden Modul 4 B für jede Teilpopulation ein Vergleich von Rimegepant mit der jeweiligen zVT angestrebt.

Die Vergleichstherapie besteht aus den genannten Wirkstoffen gemäß ihrer Fachinformation.

Endpunkte

Unter der Voraussetzung, dass entsprechende Evidenz verfügbar ist, wird im vorliegenden Modul 4 B 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 episodischer Migräne, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben <u>Teilpopulation a)</u> Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen <u>Teilpopulation b)</u> Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	Studienpopulation, die nicht dem Einschlusskriterium entspricht	Konsistenz mit der Fachinformation (1) und den von G-BA bestimmten Teilpopulationen (2), Ergänzung von Atogepant
2	Intervention	Therapie mit Rimegepant (VYDURA®) gemäß Fachinformation (75 mg Schmelztablette oral, jeden 2. Tag)	Keine Therapie mit Rimegepant (VYDURA®) gemäß Fachinformation	Gegenstand der Nutzenbewertung und Konsistenz mit der Fachinformation (1)

#	Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
3	Vergleichs- therapie	<u>Teilpopulation a)</u> Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab oder Atogepant gemäß Zulassung <u>Teilpopulation b)</u> Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab oder Eptinezumab gemäß Zulassung	Keine Therapie mit der festgelegten zVT oder die festgelegten Wirkstoffe in einer nicht zugelassenen Dosierung	Im Anwendungsgebiet zugrunde gelegte zVT (2, 3), Ergänzung von Atogepant und Eptinezumab (siehe Modul 3 B)
4	Endpunkte ^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität und • Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerfO (9)
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 (2)
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 <i>Review</i> , <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , <i>Note</i> , <i>Konferenz-Abstract</i> oder <i>-Paper</i> , <i>Short Survey</i> , <i>Case Report</i> 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 Beratungsgesprächs vom 18.03.2022 benannte der G-BA eine Studiendauer von mindestens 3 Monaten / 12 Wochen für die Behandlungsphase in der Indikation Migräneprophylaxe als angemessen (2).

#	Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
	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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); VerFO: Verfahrensordnung; z. B.: Zum Beispiel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

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 präventiven Behandlung der episodischen Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben, erfolgte am 24.03.2025 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- EMBASE®
- 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) (16) empfohlene Wong-Filter verwendet (17). 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 0 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](http://www.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 Dossier keine Suche in der entsprechenden Datenbank durchgeführt wurde (18, 19).

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 EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp>)
- 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

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

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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 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.

Im vorliegenden Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitte 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.3) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und -berichten (je nach Verfügbarkeit) sowie Publikationen.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Rimegepant gegenüber der zVT wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

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.

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.

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.

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements. Es wurde gemäß Modulvorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und ein *Flow-Chart* erstellt. Darüber hinaus wurden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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 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.

Gegenstand der Bewertung ist die Studie CHALLENGE-MIG mit dem Arzneimittel Galcanezumab und zu bewertenden Arzneimittel Rimegepant.

Patientencharakteristika

Anhand folgender demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden die Patient:innen in der Studie CHALLENGE-MIG (siehe Tabelle 4-3) beschrieben.

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie CHALLENGE-MIG

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demografische Charakteristika	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Alter (Jahre)	n MW (SD)
Abstammung	n (%) Kaukasisch Schwarz oder afroamerikanisch Asiatisch Andere ^a
Ethnizität	n (%) Hispanisch Nicht-hispanisch
BMI (kg/m ²)	n MW (SD)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Zeit seit der Migränediagnose (Jahre)	n MW (SD)
Monatliche Migränekopfschmerztage	n MW (SD)
Frequenz der monatlichen Migränekopfschmerzen	< 8 Tage/Monat ≥ 8 Tage/Monat
Monatliche Migränekopfschmerztage mit Aura	n MW (SD)
Monatliche Migränekopfschmerztage unter Verwendung von Akutmedikation	n MW (SD)
Vorherige Therapien zur Migräneprophylaxe	Keine vorherige Therapie zur Migräneprophylaxe Vorherige Therapie zur Migräneprophylaxe und ≥ 1 fehlgeschlagene Therapie
MSQ RF-R	n MW (SD)
MSQ RF-P	n MW (SD)
MSQ EF	n MW (SD)
MIDAS	n MW (SD)

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
PGI-S	n MW (SD)
a: Andere umfasst die Abstammungen Ureinwohner Alaskas oder indigene Bevölkerung, Ureinwohner Hawaiis oder pazifischer Inseln oder Multiple. b: Unabhängig vom Auftreten jeglicher Kopfschmerzen BMI: <i>Body Mass Index</i>; EF: <i>Emotional Function</i>; kg: Kilogramm; m: Meter; MIDAS: <i>Migraine Disability Assessment</i>; m²: Quadratmeter; MSQ: <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patient:innen mit Ausprägung; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; RF-P: <i>Role Function-Preventative</i>; RF-R: <i>Role Function-Restrictive</i>; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß §3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (9) Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Die patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-4 dargestellt. Die Argumentation zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

Tabelle 4-4: Übersicht der im vorliegenden Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Morbidität	Krankheitssymptomatik - monatliche Migränekopfschmerzstage - monatliche Migränekopfschmerzstage von mittlerer bis schwerer Intensität^a - monatliche Migränekopfschmerzstage unter Verwendung von Akutmedikation^a Krankheitsschwere - PGI-S
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankheitsspezifische Lebensqualität - MIDAS - MSQ v2.1
Verträglichkeit	UE jeglichen Schweregrades - Gesamtrate - häufige UE nach PT SUE - Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten - Gesamtrate

Nutzendimension	Endpunkte
	Die im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte basieren auf der von Eli Lilly and Company durchgeführten Studie CHALLENGE-MIG. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dokuments vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dokuments nicht garantiert werden. a: Im Rahmen der Publikation lagen ebenfalls Daten zu monatlichen Kopfschmerztage von mittlerer bis schwerer Intensität sowie Tage unter Verwendung von Akutmedikation vor (8). Diese Endpunkte wurden im Hinblick auf das vorliegende Anwendungsgebiet und das Vorliegen von Migräne-spezifischen Endpunkten für die Darstellung im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt. MIDAS: <i>Migraine Disability Assessment</i>; MSQ: <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Morbidität

Krankheitssymptomatik (Monatliche Migränekopfschmerztage)

Die Migräne ist eine episodisch auftretende Form von starken, wiederkehrenden Kopfschmerzattacken, die mit weiteren Begleitsymptomen wie Übelkeit und Erbrechen einhergehen. Kopfschmerzattacken können von wenigen Stunden bis zu mehreren Tagen andauern. Die Migränekopfschmerzen stellen das Leitsymptom der Migräne dar (10). Durch die Schmerzen und Begleitsymptome der Migräneattacke stehen Patient:innen mit Migräne häufig unter einem hohen Leidensdruck (20). Ein Ziel der Migräneprophylaxe ist es daher, die Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migränekopfschmerzen zu reduzieren und so den Leidensdruck der Patient:innen zu minimieren (siehe Module 3 A und 3 B) (14). Somit ist die Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztage als Teil der primären Therapieziele der Migräneprophylaxe als patientenrelevant anzusehen. Da die Vorbeugung eines Medikamentenübergebrauchs im Zusammenhang mit der Migräne und der daraus resultierenden Kopfschmerzen ebenfalls ein Therapieziel der präventiven Behandlung der Migräne darstellt (siehe Module 3 A und 3 B) (14), ist auch die Reduktion der Migränekopfschmerztage unter der Verwendung einer Akutbehandlung (z. B. mit nicht-steroidalen Antirheumatika [NSAR], Triptanen oder Aspirin) als patientenrelevant zu betrachten.

Auch der G-BA beschrieb im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 02.11.2020 den Migränekopfschmerz (Häufigkeit, z. B. Anzahl Migränetage innerhalb von 4 Wochen, Dauer, Intensität) als patientenrelevanten Endpunkt (21). Entsprechend sind sowohl die Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage als auch die Reduktion der Migränekopfschmerztage von mittlerer bis schwerer Intensität und die Reduktion der Migränekopfschmerztage unter Verwendung von Akutmedikation als patientenrelevant einzustufen. In der Behandlung der episodischen Migräne gilt ein Therapieerfolg als gegeben, wenn die mittlere Anzahl monatlicher Migränetage um mindestens 50 % im Vergleich zur Vorbehandlung über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten reduziert wird (14).

Die monatlichen Migränekopfschmerztag wurden in der Studie CHALLENGE-MIG durch die Patient:innen selbst mittels eines elektronischen Kopfschmerztagebuchs (*Electronic Patient-Reported Outcome [ePRO] Diary*) erhoben (6). Das ePRO-Diary wurde verwendet, um das Auftreten von Migränekopfschmerzen, ihre Intensität (bewertet als 1 = leicht, 2 = mittelschwer oder 3 = schwer), Merkmale, Migräne-assoziierte Symptome sowie die Einnahme von Akutmedikation gegen die Migränekopfschmerzen zu erfassen. Das ePRO-Diary beinhaltete 12 Fragen, die die Patient:innen täglich beantworten mussten. Die Details der akuten Medikationseinnahme wurden separat in einem Medikationsprotokoll festgehalten (6). Die Erfassung von Daten erfolgte in der Studie CHALLENGE-MIG in der prospektiven *Baseline*-Phase (vor Randomisierung) zur Erfassung des Ausgangszustands der Patient:innen und während der doppelblinden Behandlungsphase (6). Die Erfassung von Migräneattacken mittels Tagebüchern wird für Studien zur Migräneprophylaxe im Rahmen internationaler Leitlinien empfohlen (22).

Die in der Studie CHALLENGE-MIG erfassten Migränekopfschmerztag ergeben sich aus den Tagen, an denen Migränekopfschmerzen oder wahrscheinliche Migränekopfschmerzen vorlagen (6). Ein Migränekopfschmerz war definiert als ein Kopfschmerz mit oder ohne Aura, der mindestens 30 Minuten anhielt und die beiden folgenden Merkmale (A und B) aufwies:

- A. mindestens 2 der folgenden Merkmale: einseitige Lokalisation, pulsierende Qualität, mäßige oder starke Schmerzintensität und Verschlimmerung durch oder Vermeiden von körperlicher Aktivität und
- B. mindestens 1 der folgenden Merkmale während des Kopfschmerzes: Übelkeit und/oder Erbrechen und/oder Photophobie und Phonophobie gemäß den *International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition* (ICHD-3)-Kriterien für die Definition der Migräne.

Ein wahrscheinlicher Migränekopfschmerz war so definiert wie ein Migränekopfschmerz, allerdings mit Fehlen eines der Migränemerkmale der ICHD-3 Kriterien (6).

Die Operationalisierung der monatlichen Migränekopfschmerztag erfolgte demnach anhand der Anzahl der Patient:innen, die von der prospektiven *Baseline*-Phase im Vergleich zu der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase eine Reduktion der Migränekopfschmerztag um mindestens 50 %, mindestens 75 % und um 100 % erreichten. Darüber hinaus wurde die mittlere Änderung der monatlichen Migränetage innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase analysiert. Für die monatlichen Migränekopfschmerztag von mittlerer bis schwerer Intensität wurde ebenfalls die Reduktion um mindestens 50 % sowie die mittlere Änderung innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase betrachtet. Die monatlichen Migränekopfschmerztag unter Verwendung von Akutmedikation wurden anhand der mittleren Änderung innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase operationalisiert. Eine Übersicht der im vorliegenden Modul 4 B operationalisierten und dargestellten Analysen ist in Tabelle 4-5 abgebildet.

Krankheitsschwere (PGI-S)

Der *Patient Global Impressions Scale of Severity* (PGI-S) ist ein Patientenfragebogen zur Einschätzung der Schwere einer Erkrankung. Er wurde entwickelt, um alle Aspekte der Patientengesundheit patientenberichtet zu erfassen und eignet sich für die Erfassung der Schwere diverser Krankheiten (23). Der Fragebogen umfasst 1 *Item* – eine Skala – auf der die Patient:innen die Schwere ihrer Erkrankung zum Zeitpunkt der Erhebung bewerten. Die Werte der Skala liegen hierbei zwischen 1 und 7, wobei höhere Werte eine schwerere Krankheit charakterisieren. Die Antwortmöglichkeiten werden an die jeweilige Krankheit der beantwortenden Patient:innen angepasst. Die Selbsteinschätzung der Krankheitsschwere ist grundsätzlich durch die Berichterstattung der Patient:innen selbst als patientenrelevant zu bewerten.

Der PGI-S wurde vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und für die Nutzenbewertung genutzt (24).

Die Schwere der Migräne wurde im Rahmen der Studie CHALLENGE-MIG mittels des PGI-S durch die Patient:innen bewertet. Die Patient:innen wurden gebeten, mittels der Skala die folgende Frage zu beantworten: „Wenn Sie Migräne als chronische Erkrankung betrachten, wie würden Sie Ihren Krankheitsgrad einschätzen?“. Die Skala reichte im Rahmen der Studie von 1 (überhaupt nicht krank) bis 7 (äußerst krank) (6). Der PGI-S wurde zu *Baseline* und in Monat 3 der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase im Rahmen der Untersuchungen im Studienzentrum durch die Patient:innen ausgefüllt (6).

Die Operationalisierung der Krankheitsschwere erfolgte im Rahmen der Studie CHALLENGE-MIG anhand der mittleren Änderung im PGI-S von *Baseline* bis zum Ende von Monat 3 der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase. Eine Übersicht der im vorliegenden Modul 4 B operationalisierten und dargestellten Analysen ist in Tabelle 4-5 abgebildet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann durch eine Migräneerkrankung erheblich beeinträchtigt sein. Durch die Schmerzen und Begleitsymptome der Migräneattacken besteht bei Patient:innen häufig ein hoher Leidensdruck (siehe Modul 3 A und 3 B) (20, 25). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als patientenrelevant zu betrachten (9).

MIDAS

Das *Migraine Disability Assessment* (MIDAS) ist ein Fragebogen, der zur Erfassung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen eingesetzt wird. Es handelt sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Patient:innen mit Migräne (26). Der MIDAS-Fragebogen besteht aus 5 Fragen, die sich auf Einschränkungen aufgrund einer Migräne beziehen. Die Fragen fokussieren die Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen, die Tage mit eingeschränkter Produktivität im Zusammenhang mit den Kopfschmerzen, die Anzahl der Tage, an denen die Bewältigung des Haushalts und des Alltags im Zusammenhang mit den Kopfschmerzen nicht möglich bzw. eingeschränkt war, sowie die

sozialen Einbußen aufgrund der Kopfschmerzen innerhalb der vergangenen 3 Monate. Außerdem umfasst der MIDAS 2 Zusatzfragen, die sich auf die Häufigkeit und Schwere der Kopfschmerzen beziehen. Der Gesamtscore des MIDAS ergibt sich aus der Summe der in den 5 Fragen angegebenen Tage ohne die Berücksichtigung der 2 Zusatzfragen. Der MIDAS gibt kategorische Grade der Beeinträchtigung an, die von geringer oder gar keiner Behinderung (0-5) über leichte (6-10) und mittelschwere (11-20) bis hin zu schweren (21 und mehr) Beeinträchtigungen reichen. Höhere Werte im MIDAS stehen für eine höhere Beeinträchtigung durch die Erkrankung (26).

Die Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 02.11.2020 durch den G-BA als patientenrelevant beschrieben (21).

Der MIDAS zeigte eine hohe Validität anhand der *Test-Retest*-Korrelation und der Korrelation mit patientenerfassten, tagebuchbasierten Erhebungen der Beeinträchtigung sowie Kliniker-basierten Erhebungen. Die interne Konsistenz und Reliabilität des Fragebogens konnten ebenfalls bewiesen werden (26).

Die Migräne-spezifische Lebensqualität wurde im Rahmen der Studie CHALLENGE-MIG mittels des MIDAS durch die Patient:innen bewertet. Der MIDAS wurde zu *Baseline* und in Monat 3 der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase im Rahmen der Untersuchungen im Studienzentrum durch die Patient:innen ausgefüllt (6).

Die Operationalisierung der krankheitsspezifischen Lebensqualität erfolgte im Rahmen der Studie CHALLENGE-MIG anhand der mittleren Änderung im MIDAS von *Baseline* bis zum Ende von Monat 3 der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase. Eine Übersicht der im vorliegenden Modul 4 B operationalisierten und dargestellten Analysen ist in Tabelle 4-5 abgebildet.

MSQ v2.1

Der *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1* (MSQ v2.1) ist ein etablierter, patientenberichteter Fragebogen, der zur Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patient:innen mit Migräne eingesetzt wird (27). Der MSQ v2.1 erfasst die emotionalen und physischen Auswirkungen auf die Funktionalität innerhalb der vergangenen 4 Wochen, die für Patient:innen mit einer Migräne spezifisch sind. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 14 *Items*, die in den 3 Domänen *Role Function - Restrictive* (RF-R)-Domäne, *Role Function - Preventive* (RF-P)-Domäne und *Emotional Function* (EF)-Domäne bewertet werden (27). Die RF-R Domäne des Fragebogens misst die Beeinträchtigung der sozialen und arbeitsbezogenen Aktivitäten, während die RF-P Domäne die Verhinderung dieser Aktivitäten und die EF Domäne die Gefühle im Zusammenhang mit den einschränkenden monatlichen Migränekopfschmerztagen erfasst (28). Die Fragen zu den *Items* der 3 Domänen beziehen sich jeweils auf das Auftreten von Beeinträchtigungen, Verhinderungen und Gefühlen im Zusammenhang mit Migränekopfschmerzen innerhalb der vergangenen 4 Wochen. Jedes *Item* wird auf einer 6-Punkte-Skala im Hinblick auf das Auftreten bewertet, die von 1 (kein einziges Mal) bis 6 (immer) Punkten reicht (28). Die Bewertungen werden in einen Gesamtscore, der von 0 bis 100 reichen kann, umgerechnet (28). Sowohl für den Gesamtscore als auch für die

Domänen *Scores* und *Items* stehen niedrigere Werte im MSQ v2.1 für eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität und geringere Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (27).

Der MSQ v2.1 wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 02.11.2020 durch den G-BA zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität als patientenrelevant und für die Nutzenbewertung geeignet eingestuft (21) und bereits in vergangenen Nutzenbewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant anerkannt (24, 29).

Der MSQ v2.1 zeigte im Rahmen von Validierungsstudien eine hohe interne Konsistenz und eine hohe Reliabilität sowie Konstruktvalidität für die Erfassung der Lebensqualität für Patient:innen mit Migräne (27, 30, 31).

Die Migräne-spezifische Lebensqualität wurde im Rahmen der Studie CHALLENGE-MIG mittels des MSQ v2.1 durch die Patient:innen bewertet. Der MSQ v2.1 wurde zu *Baseline* und in Monat 3 der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase im Rahmen der Untersuchungen im Studienzentrum durch die Patient:innen ausgefüllt (6).

Die Operationalisierung der Migräne-spezifischen Lebensqualität erfolgte im Rahmen der Studie CHALLENGE-MIG anhand der mittleren Änderung im MSQ v2.1-Gesamtscore und der Domänen-Scores von *Baseline* bis zum Ende von Monat 3 der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase. Eine Übersicht der im vorliegenden Modul 4 B operationalisierten und dargestellten Analysen ist in Tabelle 4-5 abgebildet.

Verträglichkeit

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von UE nachgewiesen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Der Nachweis der Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer Verbesserung der therapiebedingten Morbidität sowie der Lebensqualität und ist ein durch das IQWiG anerkannter, patientenrelevanter Endpunkt (16). Ein Wirkstoff kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patient:innen neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können und die Patient:innen unmittelbar erleben und berichten. Dies kann unter anderem zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Die VerFO des G-BA §3 Abs. 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt (9).

Die Erfassung des Sicherheitsprofils ist bei interventionellen, klinischen Studien zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards (gute klinische Praxis, *Good Clinical Practice*, [GCP], *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* [ICH] E6) berichtet. Hierfür werden alle

von den Patient:innen spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst. Anschließend gewährleistet eine Kodierung in einheitlichem und international verbindlichem Vokabular (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) die wissenschaftliche Auswertung. Die UE wurden in der Studie CHALLENGE-MIG standardmäßig nach der GCP erhoben sowie gemäß des MedDRA kodiert (6).

Die Erhebung der UE erfolgte in der Studie CHALLENGE-MIG ab Randomisierung und für Patient:innen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten (7). Ein UE umfasste dabei jedes Ereignis, das nach *Baseline* erstmals auftrat oder sich im Vergleich zu *Baseline* verschlechterte. Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte wurden für die Studie CHALLENGE-MIG die folgenden Endpunkte dargestellt:

- UE jeglichen Schweregrades
 - Gesamtrate
 - häufige UE nach bevorzugter Bezeichnung (*Preferred Term*, PT)
- schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)
 - Gesamtrate
- UE, die zum Therapieabbruch führten
 - Gesamtrate.

Die Bewertung der Intensität bzw. des Schweregrades der UE erfolgte in der Studie CHALLENGE-MIG durch das ärztliche Prüfpersonal nach standardisierten Kriterien als mild, moderat oder schwer (6).

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wurde in der Studie CHALLENGE-MIG gemäß SAP anhand der *Intention-to-Treat* (ITT)-Population durchgeführt und umfasste alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis beider Studienmedikationen erhalten haben (Injektion und Schmelztablette). Bei Analysen zur mittleren Änderung im Vergleich zu *Baseline* (Verlaufsbeobachtungen) wurden diejenigen Patient:innen der ITT-Population herangezogen, bei denen ein Wert zu *Baseline* und mindestens ein Wert nach *Baseline* vorlag (*Full Analysis Set* [FAS]). Auch die Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Die Auswertung erfolgte gemäß der randomisierten Behandlungszuteilung. Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis des Sicherheitsanalysesets (*Safety Analysis Set*, SAS). Das SAS umfasste alle Patient:innen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (Injektion oder Schmelztablette).

Im Ergebnisteil des vorliegenden Modul 4 A werden die in Tabelle 4-5 angegebenen Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-5: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Binär	Verlaufsbeobachtungen
Morbidität		
Krankheitssymptomatik		
Monatliche Migränekopfschmerztage	•	•
Monatliche Migränekopfschmerztage von mittlerer bis schwerer Intensität	•	•
Monatliche Migränekopfschmerztage unter Verwendung von Akutmedikation	-	•
Krankheitsschwere		
PGI-S	-	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Krankheitsspezifische Lebensqualität		
MIDAS	-	•
MSQ v2.1	-	•
Verträglichkeit		
UE jeglichen Schweregrades	•	-
SUE	•	-
UE, das zum Therapieabbruch führte	•	-
•: Analyse verfügbar. -: Analyse nicht verfügbar. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte basieren auf der von Eli Lilly and Company durchgeführten Studie CHALLENGE-MIG. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. MIDAS: <i>Migraine Disability Assessment</i>; MSQ : <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

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 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).

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

⁶ 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.

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend. Sensitivitätsanalysen können im Rahmen dieses Dossiers nicht dargestellt werden, da keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen der Studie CHALLENGE-MIG nicht publiziert wurden (8).

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 wurden keine Subgruppenanalysen im Rahmen der Studie CHALLENGE-MIG durchgeführt.

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

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.

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).

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.*

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.

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.

- *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 kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-6: 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 ^b (NCT03235479)	ja	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: Juli 2017 Studienende: Januar 2018	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-302 ^b (NCT03237845)	ja	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: Juli 2017 Studienende: Januar 2018	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-303 ^b (NCT03461757)	ja	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: Februar 2018 Studienende: Oktober 2018	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-305 (NCT03732638)	ja	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: November 2018 Studienende: Februar 2021	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-309 (NCT05399485)	nein	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: August 2022 Studienende: November 2024	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-310 ^b (NCT04574362)	nein	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: Oktober 2020 Studienende: Dezember 2021	Rimegepant 75 mg, Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BHV3000-313 ^b (NCT05399459)	nein	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: August 2022 Studienende: Januar 2025	Rimegepant 75 mg, Rimegepant 25 mg, Placebo
BHV3000-319 (NCT05810038)	nein	ja	laufend	Studienbeginn: Mai 2023 Studienende: Dezember 2025	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-404 (NCT05217927)	nein	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: März 2022 Studienende: Dezember 2024	Rimegepant 75 mg täglich, Rimegepant 75 mg jeden 2. Tag, Placebo
BHV3000-406 ^b (NCT05509400)	nein	ja ^a	abgeschlossen	Studienbeginn: Oktober 2022 Studienende: Juni 2025	Rimegepant 75 mg, Placebo
BHV3000-407 (NCT05518123)	nein	ja ^a	laufend	Studienbeginn: November 2022 Studienende: Juli 2025	Rimegepant 75 mg, Placebo
CN170-003 ^b (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. (32), sodass Pfizer ab diesem Zeitpunkt den Sponsor dieser Studie darstellt.

b: Es handelt sich um eine Studie im Anwendungsgebiet Akuttherapie der Migräne, das nicht im vorliegenden Modul 4 B, sondern in Modul 4 A dieses Dossiers betrachtet wird. Der Vollständigkeit halber sind alle RCT des pharmazeutischen Unternehmers zu Rimegepant 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.: *Incorporated*; mg: Milligramm; NCT: *National Clinical Trial*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 11.04.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: 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 ^a	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT), A6 (Studiendauer liegt unter der Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen)
BHV3000-302 ^a	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT), A6 (Studiendauer liegt unter der Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen)
BHV3000-303 ^a	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT), A6 (Studiendauer liegt unter der Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen)
BHV3000-305	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-309	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-310 ^a	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-313 ^a	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-319	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-404	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-406 ^a	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
BHV3000-407	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zVT)
CN170-003 ^a	A6 (Studiendauer liegt unter der Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen)
a: Es handelt sich um eine Studie im Anwendungsgebiet Akuttherapie der Migräne, das nicht im vorliegenden Modul 4 B, sondern in Modul 4 A dieses Dossiers betrachtet wird. Der Vollständigkeit halber sind alle RCT des pharmazeutischen Unternehmers zu Rimegepant 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.

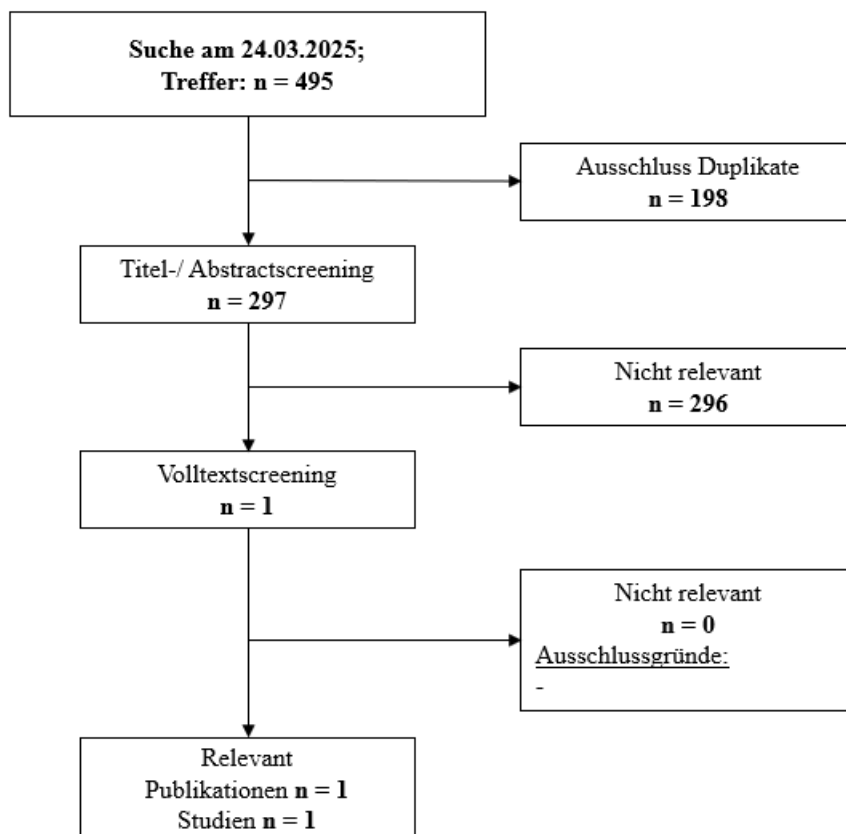


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 wurde 1 Treffer als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Im Volltextscreening wurde keine Publikation ausgeschlossen. Bei dem als relevant eingeschlossenen Treffer handelt es sich um eine Publikation zu der Studie CHALLENGE-MIG (8).

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 4-6) 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 4-8: 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)
CHALLENGE-MIG (NCT05127486)	ClinicalTrials.gov NCT05127486 (5) Studienergebnisse (4, 8) Studienprotokoll (6) SAP (7)	nein	ja	abgeschlossen
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. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial Number; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SAP: Statistischer Analyseplan				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 4-8 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 4-6) 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 4-9: 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.				
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 4-9 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 am 24.03.2025 durchgeführte Suche nach relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA ergab keine Ergebnisse.

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, 0, 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 4-10: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CHALLENGE-MIG (NCT05127486)	nein	nein	ja	nein ^e	ja (4, 5)	ja (8)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. 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 e: Ein Studienbericht liegt nicht vor, da die Studie von Dritten durchgeführt und ein Studienbericht nicht publiziert wurde. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: Gegebenenfalls, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Die Studie CHALLENGE-MIG wurde als relevante Studie für Teilpopulation b) (Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen [Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant] ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen) identifiziert und im Folgenden dargestellt.

Für die Teilpopulation a) (Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen) konnte keine relevante Studie identifiziert 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 4-11: 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
CHALLENGE-MIG	RCT, Phase IV, doppelblind, doppel-Dummy, aktiv kontrolliert, parallel, multizentrisch	Patient:innen mit episodischer Migräne mit oder ohne Aura, mit einem Auftreten vor dem 50. Lebensjahr, einer Dauer von min. 1 Jahr sowie mit einer Frequenz von 4-14 Migränekopfschmerztage und min. 2 Migräneattacken pro Monat.	Galcanezumab 120 mg (nach einer 240 mg Aufsättigungsdosis) monatlich subkutan + Placebo jeden 2. Tag oral (n = 287) Rimegepant 75 mg jeden 2. Tag oral + Placebo monatlich subkutan (n = 293)	Screening: 3-30 Tage Prospektive Baseline-Phase: 30-40 Tage Behandlungsphase: 3 Monate Evaluation der Endpunkte: Innerhalb der prospektiven Baseline- und Behandlungsphase	USA 77 Studienzentren Dezember 2021 - Mai 2023	<u>Primärer Endpunkt:</u> Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um ≥ 50 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um ≥ 75 % und 100 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> Mittlere Änderung der monatlichen Migränekopfschmerztage im Vergleich zu <i>Baseline</i> Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mittlerer bis schwerer Intensität um ≥ 50 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> Mittlere Änderung der monatlichen Migränekopfschmerztage von mittlerer bis schwerer Intensität im Vergleich zu <i>Baseline</i> Mittlere Änderung der monatlichen Migränekopfschmerztage unter Verwendung von Akutmedikation im Vergleich zu <i>Baseline</i>

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

	Mittlere Änderung im PGI-S im Vergleich zu <i>Baseline</i> Mittlere Änderung im MIDAS im Vergleich zu <i>Baseline</i> Mittlere Änderung im MSQ v2.1 im Vergleich zu <i>Baseline</i> Sicherheitsendpunkte
Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. etc.: Et cetera; ggf.: Gegebenenfalls; mg: Milligramm; MIDAS: <i>Migraine Disability Assessment</i>; min.: Mindestens; MSQ: <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SAP: Statistischer Analyseplan; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>); z. B.: Zum Beispiel Quelle: (6, 8)	

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

Studie	Galcanezumab 120 mg + Placebo	Rimegepant 75 mg + Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CHALLENGE- MIG	Galcanezumab 120 mg (nach einer 240 mg Aufsättigungsdosis) monatlich subkutan + Placebo jeden 2. Tag oral (analog zu Rimegepant)	Rimegepant 75 mg jeden 2. Tag oral + Placebo monatlich subkutan (analog zu Galcanezumab)	Eine Akutmedikation zur Behandlung von Migräneattacken war bei Bedarf im Rahmen der Studie erlaubt. Wenn eine Akutmedikation verwendet wurde, musste der Name und die Dosis der Medikation sowie das Datum der Einnahme von den Patient:innen dokumentiert werden. Erlaubt waren folgende Substanzen: • Acetaminophen (Paracetamol, max. 3 g/Tag), NSAR, Triptane, Ergotamin und Derivate, Aspirin, Koffein in Kombination mit Acetaminophen sowie weitere Kombinationen der genannten Wirkstoffe. • Opioide und Barbiturate (max. 4 Tage/Monat) • Einmalige Verabreichung von injizierbaren Steroiden (max. 1-mal während der Studie und nur in einer Notfallsituation) Die Verwendung von weiterer Medikation zur Migräneprophylaxe war neben den Studieninterventionen nicht erlaubt.
Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. g: Gramm; max.: Maximum; mg: Milligramm; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika Quelle: (6, 8)			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CHALLENGE-MIG	Galcanezumab 120 mg + Placebo N = 287	Rimegepant 75 mg + Placebo N = 293
Demografische Charakteristika		
Geschlecht n (%)		
Männlich	43 (15,0)	55 (18,8)
Weiblich	244 (85,0)	238 (81,2)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	41,7 (12,6)	42,3 (11,3)
Abstammung n (%)		
Kaukasisch	236 (83,1)	232 (79,2)
Schwarz oder afroamerikanisch	34 (12,0)	44 (15,0)
Asiatisch	8 (2,8)	11 (3,8)
Andere ^a	6 (2,1)	6 (2,0)
Ethnizität n (%)		
Hispanisch	68 (23,7)	70 (23,9)
Nicht-hispanisch	219 (76,3)	223 (76,1)
BMI (kg/m²)		
MW (SD)	28,9 (5,8)	28,1 (5,2)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Zeit seit der Migränediagnose (Jahre)		
MW (SD)	19,3 (12,8)	18,8 (12,4)
Monatliche Migränekopfschmerztag		
MW (SD)	8,5 (2,9)	8,3 (2,9)
Frequenz der monatlichen Migränekopfschmerzen n (%)		
< 8 Tage/Monat	128 (44,6)	136 (46,4)
≥ 8 Tage/Monat	159 (55,4)	157 (53,6)
Monatliche Migränekopfschmerztag mit Aura		
MW (SD)	2,7 (3,3)	2,5 (3,0)
Monatliche Migränekopfschmerztag unter Verwendung von Akutmedikation		
MW (SD)	6,1 (3,2)	6,3 (3,2)
Vorherige Therapien zur Migräneprophylaxe n (%)		
Keine vorherige Therapie zur Migräneprophylaxe	248 (86,4)	240 (81,9)
Vorherige Therapie zur Migräneprophylaxe und ≥ 1 fehlgeschlagene Therapie	25 (8,7)	39 (13,3)

Studie CHALLENGE-MIG	Galcanezumab 120 mg + Placebo N = 287	Rimegepant 75 mg + Placebo N = 293
MSQ RF-R		
n	271	269
MW (SD)	49,3 (17,0)	48,8 (17,8)
MSQ RF-P		
n	271	269
MW (SD)	64,8 (21,3)	63,9 (21,0)
MSQ EF		
n	271	269
MW (SD)	60,3 (24,1)	58,4 (25,6)
MIDAS		
n	271	269
MW (SD)	39,1 (32,3)	37,7 (30,4)
PGI-S		
n	271	269
MW (SD)	4,2 (0,9)	4,2 (1,1)
a: Andere umfasst die Abstammungen Ureinwohner:innen Alaskas oder indigene Bevölkerung, Ureinwohner:innen Hawaiis oder pazifischer Inseln oder multiple Angaben. b: Unabhängig vom Auftreten jeglicher Kopfschmerzen Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. BMI: Body Mass Index; EF: Emotional Function; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MIDAS: Migraine Disability Assessment; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ausprägung; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RF-P: Role Function-Preventative; RF-R: Role Function-Restrictive; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)		

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

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

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

Studiendesign

Die Studie CHALLENGE-MIG ist eine doppelblinde, *doppel-Dummy*, randomisierte, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase IV. Die Studie fand zwischen Dezember 2021 und Mai 2023 multizentrisch an 75 geplanten Standorten in den Vereinigten Staaten von Amerika (*United States of America, USA*) statt und wurde durch Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Das primäre Studienziel bestand in der Überprüfung einer Überlegenheit von Galcanezumab 120 mg subkutan 1-mal monatlich (nach einer 240 mg Aufsättigungsdosis mit 2 subkutanen Injektionen) gegenüber Rimegepant 75 mg (Schmelztablette) oral jeden 2. Tag zur präventiven Behandlung episodischer Migräne bei Erwachsenen. Die sekundären und tertiären Studienziele umfassten diverse Endpunkte zum Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Galcanezumab und Rimegepant.

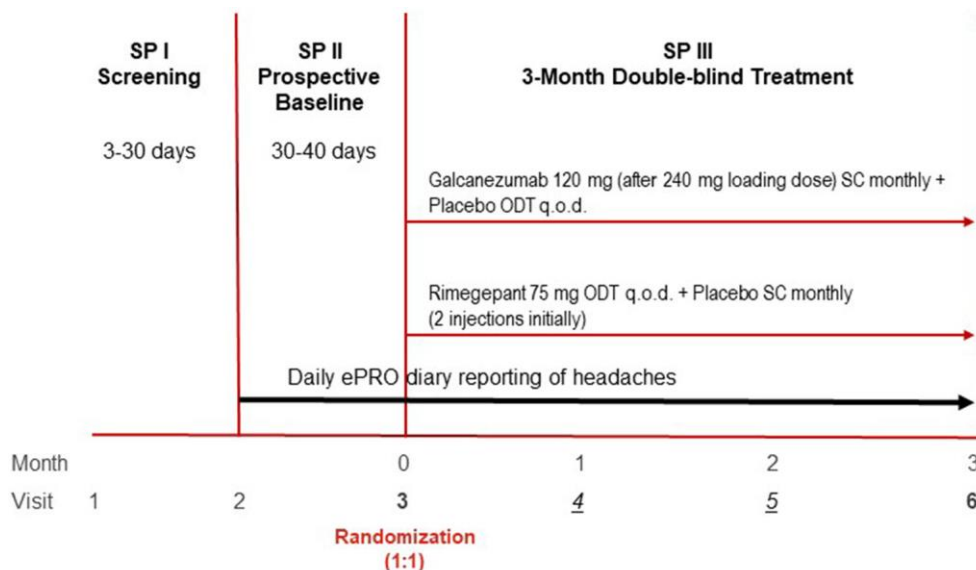


Abbildung 4-2: Studienschema der Studie CHALLENGE-MIG

ePRO: *Electronic Patient-Reported Outcome*; mg: Milligramm; ODT: Schmelztablette (*Orally Disintegrating Tablet*); q.o.d.: Jeden 2. Tag; SC: Subkutan; SP: Studienphase

In die Studie CHALLENGE-MIG wurden Erwachsene mit einer Migränediagnose nach der *International Headache Society (IHS)-ICHD-3 Leitlinie* (Version 1.1 oder 1.2) und einer Vorgeschichte von Migränekopfschmerzen von mindestens einem Jahr sowie dem Beginn der Migräne vor dem 50. Lebensjahr eingeschlossen. Zudem mussten Patient:innen eine Häufigkeit von 4-14 Migränekopfschmerztagen und mindestens 2 Migräneattacken monatlich in den 3 Monaten vor der 1. Untersuchung im Rahmen der Studie und in der prospektiven *Baseline*-

Phase aufweisen. Darüber hinaus war das Erreichen einer Compliance in der patientenberichteten Erfassung der Krankheitssymptomatik im Rahmen des ePRO-*Diary* von mindestens 80 % vollständiger täglicher Eintragungen während der prospektiven *Baseline*-Phase erforderlich.

Insgesamt wurden 580 Patient:innen in die Studie CHALLENGE-MIG eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert (Galcanezumab: N = 287 vs. Rimegepant: N = 293). Zur Geheimhaltung der Behandlungszuteilung erfolgte die Gabe von Placebo als *Dummy* in beiden Behandlungsarmen (siehe Abbildung 4-2). Die Behandlung im Galcanezumab-Arm erfolgte demnach mit 120 mg Galcanezumab subkutan 1-mal monatlich (nach einer Aufsättigungsdosis von 240 mg mit 2 subkutanen Injektionen) und einem an Rimegepant angepassten Placebo (Schmelztablette) oral jeden 2. Tag. Die Behandlung im Rimegepant-Arm umfasste 75 mg Rimegepant (Schmelztablette) oral jeden 2. Tag und ein an Galcanezumab angepasstes Placebo subkutan 1-mal monatlich (nach einer Aufsättigungsdosis mit 2 subkutanen Injektionen).

Die Patient:innen verblieben bis zu 6 Monate in der Studie und durchliefen dabei 3 Studienphasen (siehe Abbildung 4-2). Studienphase I umfasste das *Screening* im Sinne einer klinischen Beurteilung der potenziellen Patient:innen und das Absetzen während der Studie nicht zugelassener Medikation und dauerte 3-30 Tage. Die anschließende Studienphase II, die prospektive *Baseline*-Phase mit einer Dauer von 30-40 Tagen, beinhaltete die elektronische Dokumentation der täglichen Migränekopfschmerzdaten durch die Patient:innen mittels des Kopfschmerztagebuchs ePRO-*Diary*. In Studienphase III, der 3-monatigen randomisierten, doppelblinden Behandlungsphase, wurde die tägliche elektronische Dokumentation der Migränekopfschmerzdaten durch die Patient:innen mittels ePRO-*Diary* fortgeführt. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte durch den Vergleich der erfassten Endpunkte innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase im Vergleich zu den Erhebungen aus der prospektiven *Baseline*-Phase.

Die begleitende Verwendung von Akutmedikation zur Behandlung von Migräne während der Studiendauer war mit Einschränkungen erlaubt. Zu den zulässigen Begleitmedikationen zählten Acetaminophen (Paracetamol, max. 3 g/Tag), NSAR, Triptane, Ergotamin und Derivate, Aspirin, Koffein in Kombination mit Acetaminophen sowie weitere Kombinationen der genannten Wirkstoffe, Opioide und Barbiturate (max. 4 Tage/Monat) und die einmalige Verabreichung von injizierbaren Steroiden (max. 1-mal während der Studie und nur in einer Notfallsituation) (siehe Tabelle 4-12). Die eingenommene Begleitmedikation wurde einschließlich Name, Datum und Dosierung durch die Patient:innen dokumentiert. Jegliche Behandlungen zur Migräneprophylaxe, einschließlich Nutrazeutika, pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Interventionen waren während der Studienphasen II und III nicht erlaubt. Eine Behandlung mit Botulinumtoxin A und B, das im Kopf- oder Halsbereich zur therapeutischen Anwendung verabreicht wurde, musste mindestens 3 Monate vor Untersuchung 2 abgesetzt werden. Im Falle von medikamentösen Nervenblockaden oder Anwendung von Hilfsmitteln im Kopf- oder Halsbereich oder zur Migräneprevention musste das Absetzen mindestens 30 Tage vor Untersuchung 2 erfolgen. Alle weiteren Behandlungen

zur Migräneprophylaxe sollten durch die Patient:innen mindestens 5 Tage vor Besuch 2 beendet worden sein.

Das Studiendesign der Studie CHALLENGE-MIG ist ausführlich in Anhang 4-E beschrieben.

Patientencharakteristika

Die Patient:innen beider Behandlungsarme waren hinsichtlich der erfassten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-13) vergleichbar. In beiden Behandlungsarmen waren die Patient:innen überwiegend weiblich (Galcanezumab: 85,0 % vs. Rimegepant: 81,2 %). Die Patient:innen im Galcanezumab-Arm waren im Mittel 41,7 Jahre und im Rimegepant-Arm 42,3 Jahre alt. Im Galcanezumab-Arm und im Rimegepant-Arm waren die Patient:innen überwiegend von kaukasischer Abstammung. Die Zeit seit der Migränediagnose war in beiden Behandlungsarmen (Galcanezumab: 19,3 Jahre vs. Rimegepant: 18,8 Jahre) vergleichbar mit einer Zeit seit der Migränediagnose von 19,1 Jahren in der Gesamtpopulation. Dies galt darüber hinaus für die Zahl der monatlichen Migränekopfschmerztage von 8,4 Tagen in der Gesamtpopulation (Galcanezumab: 8,5 vs. Rimegepant: 8,3). Patient:innen im Galcanezumab-Arm erlebten im Mittel 2,7 Migränekopfschmerztage mit Aura pro Monat und 6,1 Migränekopfschmerztage unter Verwendung von Akutbehandlung. Im Rimegepant-Arm erlebten die Patient:innen im Mittel 2,5 Migränekopfschmerztage mit Aura pro Monat und 6,3 Migränekopfschmerztage mit akutem Medikationsbedarf. In beiden Behandlungsarmen hatte die Mehrheit der Patient:innen zuvor keine Therapie zur Migräneprophylaxe erhalten (Galcanezumab: 86,4 % vs. Rimegepant: 81,9 %). 8,7 % der Patient:innen im Galcanezumab-Arm und 13,3 % der Patient:innen im Rimegepant-Arm hatten bereits eine vorherige Therapie zur Migräneprophylaxe erhalten und dabei mindestens eine fehlgeschlagene Therapie erlebt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie CHALLENGE-MIG war geografisch begrenzt auf die USA. Der Großteil der eingeschlossenen Patient:innen war kaukasischer Abstammung (Galcanezumab: 83,1 % vs. Rimegepant: 79,2 %) und weiblich (Galcanezumab: 85,0 % vs. Rimegepant: 81,2 %). Dies entspricht den Charakteristika der von episodischer Migräne betroffenen Patientenpopulation in Deutschland (siehe Module 3 A und 3 B). Es liegen keine Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen vor, sodass keine Informationen zu möglichen Effektmodifikationen beispielsweise durch die Region vorliegen. Eine Beurteilung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist daher nur eingeschränkt möglich.

Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit

der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dokuments nicht garantiert werden.

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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CHALLENGE-MIG	ja	ja	ja	ja	unklar	unklar	unklar
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CHALLENGE-MIG handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, doppel-Dummy und aktivkontrollierte Studie. Die Studienteilnahme setzte eine unterzeichnete Einwilligungserklärung und die Eignung des Patient:innen für die Studienteilnahme, wie vom ärztlichen Prüfpersonal festgestellt (Erfüllung aller Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien), voraus. Die Randomisierungssequenz wurde computerbasiert erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels *Interactive Web Response System (IWRS)*. Die Randomisierung wird somit als adäquat eingeschätzt. Patient:innen und behandelnde Personen waren im Rahmen der Studie verblindet. Aufgrund der limitierten Informationen und das Fehlen eines detaillierten Studienberichts ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht ausschließbar, weshalb das Verzerrungspotenzial für die ergebnisunabhängige Berichterstattung mit unklar bewertet wird. Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden und wird daher ebenfalls als unklar beurteilt. Zusammengefasst wird daher das Verzerrungspotenzial für die Studie CHALLENGE-MIG als unklar eingestuft.

Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur

begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. Das Verzerrungspotenzial der Studie CHALLENGE-MIG wird dementsprechend als unklar eingestuft.

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität	Lebensqualität		Verträglichkeit
	Krankheitssymptomatik	Krankheitsschwere	Krankheitsspezifische Lebensqualität	
CHALLENGE-MIG	ja	ja	ja	ja
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)				

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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.

4.3.1.3.1 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.1 Krankheitssymptomatik (Monatliche Migränekopfschmerztag) – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik (Monatliche Migränekopfschmerzstage)

Studie	Operationalisierung
CHALLENGE-MIG	Die Krankheitssymptomatik wurde im Rahmen der Studie CHALLENGE-MIG durch die Erfassung der monatlichen Migränekopfschmerzstage operationalisiert. Die monatlichen Migränekopfschmerzstage wurden in der Studie CHALLENGE-MIG durch die Patient:innen selbst mittels eines ePRO-Diary) erhoben (6). Das ePRO-Diary wurde verwendet, um das Auftreten von Migränekopfschmerzen, ihre Intensität (bewertet als 1 = leicht, 2 = mittelschwer oder 3 = schwer), Merkmale, migräneassoziierte Symptome sowie die Einnahme von Akutmedikation gegen die Migränekopfschmerzen zu erfassen. Das Tagebuch beinhaltete 12 Fragen, die die Patient:innen täglich beantworten mussten. Die Details der akuten Medikationseinnahme wurden separat in einem Medikationsprotokoll festgehalten (6). Das ePRO-Diary musste täglich von den Patient:innen ausgefüllt werden. Die Erfassung von Daten erfolgte in der Studie CHALLENGE-MIG in der prospektiven <i>Baseline</i>-Phase (vor Randomisierung) zur Erfassung des Ausgangszustands der Patient:innen und während der doppelblinden Behandlungsphase (6). Die in der Studie CHALLENGE-MIG erfassten Migränekopfschmerzstage ergeben sich aus den Tagen, an denen Migränekopfschmerzen oder wahrscheinliche Migränekopfschmerzen vorlagen (6). Ein Migränekopfschmerz war definiert als ein Kopfschmerz mit oder ohne Aura, der mindestens 30 Minuten anhielt und die beiden folgenden Merkmale (A und B) aufwies: • mindestens 2 der folgenden Merkmale: einseitige Lokalisation, pulsierende Qualität, mäßige oder starke Schmerzintensität und Verschlimmerung durch oder Vermeiden von körperlicher Aktivität und • mindestens 1 der folgenden Merkmale während des Kopfschmerzes: Übelkeit und/oder Erbrechen und/oder Photophobie und Phonophobie) gemäß der ICHD-3-Kriterien für die Definition der Migräne. Ein wahrscheinlicher Migränekopfschmerz war so definiert wie ein Migränekopfschmerz, allerdings mit Fehlen eines der Migränemerkmale der ICHD-3 Kriterien (6). <u>Analysen:</u> Monatliche Migränekopfschmerzstage • Reduktion um ≥ 50 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> • Reduktion um ≥ 75 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> • Reduktion um 100 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> • mittlere Änderung innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase • mittlere Änderung in Monat 1 der 3-monatigen Behandlungsphase im Vergleich zu <i>Baseline</i> • mittlere Änderung in Monat 2 der 3-monatigen Behandlungsphase im Vergleich zu <i>Baseline</i> • mittlere Änderung in Monat 3 der 3-monatigen Behandlungsphase im Vergleich zu <i>Baseline</i>. Monatliche Migränekopfschmerzstage von mittlerer bis schwerer Intensität • Reduktion um ≥ 50 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> • mittlere Änderung innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase. Monatliche Migränekopfschmerzstage unter Verwendung von Akutmedikation • mittlere Änderung innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase

Studie	Operationalisierung
	Die Analysen erfolgten anhand der ITT-Population und umfassten alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis beider Studienmedikationen erhielten (Injektion und Schmelztablette). Bei Analysen zur mittleren Änderung im Vergleich zu <i>Baseline</i> (Verlaufsbeobachtungen) wurden diejenigen Patient:innen der ITT-Population herangezogen, bei denen ein Wert zu <i>Baseline</i> und mindestens ein Wert post <i>Baseline</i> vorlag (FAS). Anhand der mittels ePRO-Diary erfassten Werte wurde die prozentuale Reduktion der Migränekopfschmerztag im Vergleich zu <i>Baseline</i> innerhalb von 30-tägigen Perioden anhand folgender Formel berechnet: $-1 \times \frac{100 \times (MHD \text{ in Monat } Y - MHD \text{ in der Baselineperiode})}{MHD \text{ in der Baselineperiode}} \quad \text{mit MHD = Monatliche Migränekopfschmerztag}$ Zum Umgang mit fehlenden Daten wurden für Analysen von wiederholten Messzeitpunkten die Modellparameter mittels <i>Restricted Likelihood Estimation</i> anhand der beobachteten Daten geschätzt. Um fehlende Daten aus den ePRO-Diarys zu imputieren, wurde die LOCF-Methode verwendet. <u>Binäre Analysen</u> Die Auswertung erfolgte mittels eines GLIMMIX als pseudo-likelihood-basierte Analyse. Das GLIMMIX umfasste die festen, kategorialen Effekte Monat, Behandlung und die Interaktion zwischen Behandlung und Monat und sowie die den Wert der monatlichen Migränekopfschmerztag zu <i>Baseline</i> als kontinuierliche, feste Kovariate. Der Gruppenvergleich erfolgte anhand des Vergleichs der <i>Response</i>-Raten mittels Berechnung der OR inklusive des 95 %-KI. <u>Verlaufsbeobachtungen</u> Die Auswertung erfolgte mittels eines auf dem REML-Prinzip basierenden MMRM. Das Modell umfasste die festen, kategorialen Effekte Monat, Behandlung und die Interaktion zwischen Behandlung und Monat und sowie die den Wert der monatlichen Migränekopfschmerztag zu <i>Baseline</i> und die Interaktion zwischen <i>Baseline</i> und Monat als kontinuierliche, feste Kovariate. Der Gruppenvergleich erfolgte anhand des Vergleichs der LS-Mean-Änderungen zu <i>Baseline</i> mittels Berechnung der LS-Mean-Differenz inklusive des 95 %-KI für die Monate 1, 2 und 3 sowie gemittelt über die 3-monatige, doppelblinde Behandlungsphase. Für die monatlichen Migränekopfschmerztag von mittlerer bis schwerer Intensität und die monatlichen Migränekopfschmerztag unter Verwendung von Akutmedikation wurde lediglich die Veränderung gemittelt über die 3-monatige, doppelblinde Behandlungsphase betrachtet.
	Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden.

Studie	Operationalisierung
	ePRO: <i>Electronic Patient-Reported Outcome</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; GLIMMIX: <i>Generalized Linear Mixed Model</i> ; ICHD-3: <i>International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; LS: <i>Least Squares</i> ; MHD: <i>Migränekopfschmerztag (Migraine Headache Day)</i> ; MMRM: <i>Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeat Measures)</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; REML: <i>Restricted Maximum Likelihood</i> ; SAP: <i>Statistischer Analyseplan</i> Quelle: (5–7)

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitssymptomatik (Monatliche Migränekopfschmerztag) in RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHALLENGE-MIG	niedrig	ja	ja	unklar	unklar	unklar
ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden.

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Eine

ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten vorliegenden Informationen nicht vollständig ausschließbar. Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden und wird daher ebenfalls als unklar beurteilt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Monatliche Migränekopfschmerzstage) daher als unklar eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Monatliche Migränekopfschmerzstage) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Krankheitssymptomatik (Monatliche Migränekopfschmerzstage), Responder-Analyse aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Galcanezumab 120 mg + Placebo (N = 287)		Rimegepant 75 mg + Placebo (N = 293)		Galcanzumab 120 mg + Placebo vs. Rimegepant 75 mg + Placebo
N ^a	Response-Rate in % (SE)	N ^a	Response-Rate in % (SE)	Odds Ratio [95 %-KI] ^b
Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 50 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase^c				
269	62,0 (2,0)	284	61,0 (2,0)	1,1 [0,8; 1,4]
Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 50 % in Monat 1 der 3-monatigen Behandlungsphase im Vergleich zu <i>Baseline</i>				
266	56,0 (3,0)	275	50,0 (3,0)	1,3 [0,9; 1,8]
Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 50 % in Monat 2 der 3-monatigen Behandlungsphase im Vergleich zu <i>Baseline</i>				
256	63,0 (3,0)	268	63,0 (3,0)	1,0 [0,7; 1,5]
Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 50 % in Monat 3 der 3-monatigen Behandlungsphase im Vergleich zu <i>Baseline</i>				
249	66,0 (3,0)	259	69,0 (3,0)	0,9 [0,6; 1,3]
Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 75 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase				
269	37,0 (2,0)	284	33,0 (2,0)	1,2 [0,9; 1,6]
Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um 100 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase				
269	18,0 (2,0)	284	15,0 (2,0)	1,3 [0,9; 1,8]
Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage von mittlerer bis schwerer Intensität um ≥ 50 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase				
269	68,0 (2,0)	284	65,0 (2,0)	1,2 [0,9; 1,5]

Galcanezumab 120 mg + Placebo (N = 287)	Rimegepant 75 mg + Placebo (N = 293)	Galcanezumab 120 mg + Placebo vs. Rimegepant 75 mg + Placebo
Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. a: Anzahl der Patient:innen, die in die jeweilige Analyse angeschlossen wurden b: Die <i>Odds Ratio</i> inklusive 95 %-KI wurde für alle Responder-Analysen der Studie CHALLENGE-MIG berechnet. c: Primärer Endpunkt der Studie CHALLENGE-MIG KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patient:innen in der ITT-Population; SAP: Statistischer Analyseplan; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: Versus Quelle: (8)		

Innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase der Studie CHALLENGE-MIG wiesen im Galcanezumab-Arm 56,0 % der Patient:innen eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 50 % im Vergleich zu *Baseline* auf, unter Rimegepant lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 61,0 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (*Odds Ratio* [OR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]: 1,1 [0,8; 1,4]).

In Monat 1 der 3-monatigen Behandlungsphase der Studie CHALLENGE-MIG wiesen im Galcanezumab-Arm 63,0 % der Patient:innen eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 50 % im Vergleich zu *Baseline* auf, unter Rimegepant lag der entsprechende Anteil der Patient:innen ebenfalls bei 63,0 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (OR [95 %-KI]: 1,3 [0,9; 1,8]).

In Monat 2 der 3-monatigen Behandlungsphase der Studie CHALLENGE-MIG wiesen im Galcanezumab-Arm 62,0 % der Patient:innen eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 50 % im Vergleich zu *Baseline* auf, unter Rimegepant lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 50,0 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (OR [95 %-KI]: 1,0 [0,7; 1,5]).

In Monat 3 der 3-monatigen Behandlungsphase der Studie CHALLENGE-MIG wiesen im Galcanezumab-Arm 66,0 % der Patient:innen eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 50 % im Vergleich zu *Baseline* auf, unter Rimegepant lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 69,0 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (OR [95 %-KI]: 0,9 [0,6; 1,3]).

Innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase der Studie CHALLENGE-MIG wiesen im Galcanezumab-Arm 37,0 % der Patient:innen eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 75 % im Vergleich zu *Baseline* auf, unter Rimegepant lag der

entsprechende Anteil der Patient:innen bei 33,0 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (OR [95 %-KI]: 1,2 [0,9; 1,6]).

Innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase der Studie CHALLENGE-MIG wiesen im Galcanezumab-Arm 18,0 % der Patient:innen eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag um 100 % im Vergleich zu *Baseline* auf, unter Rimegepant lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 15,0 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (OR [95 %-KI]: 1,3 [0,9; 1,8]).

Innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase der Studie CHALLENGE-MIG wiesen im Galcanezumab-Arm 68,0 % der Patient:innen eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag von mittlerer bis schwerer Intensität um ≥ 50 % im Vergleich zu *Baseline* auf, unter Rimegepant lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 65,0 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (OR [95 %-KI]: 1,2 [0,9; 1,5]).

Tabelle 4-19: Ergebnisse für mittlere Änderung der Krankheitssymptomatik (Monatliche Migränekopfschmerztag), MMRM Analyse aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Beobach- tungs- zeitpunkt	Galcanezumab 120 mg + Placebo (N = 287)		Rimegepant 75 mg + Placebo (N = 293)		Galcanezumab 120 mg + Placebo vs. Rimegepant 75 mg + Placebo
	N ^a	<i>Baseline</i> - Wert (SD) bzw. LS- Mean Änderung zu <i>Baseline</i> (SE) ^b	N ^a	<i>Baseline</i> - Wert (SD) bzw. LS- Mean Änderung zu <i>Baseline</i> (SE) ^b	LS-Mean-Differenz [95 %-KI]
Mittlere Änderung der monatlichen Migränekopfschmerztag im Vergleich zu <i>Baseline</i>					
<i>Baseline</i>	287	8,5 (2,9) ^c	293	8,3 (2,9) ^c	NA
Monat 1	266	-4,3 (0,2)	275	-3,8 (0,2)	-0,6 [-1,1; 0,0]
Monat 2	256	-4,8 (0,2)	268	-4,4 (0,2)	-0,4 [-0,9; 0,2]
Monat 3	249	-5,1 (0,2)	259	-4,9 (0,2)	-0,2 [-0,7; 0,4]
Innerhalb der 3- monatigen Behandlungs- phase	269	-4,8 (0,17)	284	-4,4 (0,16)	-0,4 [-0,8; 0,1]

Endpunkt Beobach- tungs- zeitpunkt	Galcanezumab 120 mg + Placebo (N = 287)		Rimegepant 75 mg + Placebo (N = 293)		Galcanezumab 120 mg + Placebo vs. Rimegepant 75 mg + Placebo
	N ^a	Baseline- Wert (SD) bzw. LS- Mean Änderung zu Baseline (SE) ^b	N ^a	Baseline- Wert (SD) bzw. LS- Mean Änderung zu Baseline (SE) ^b	LS-Mean-Differenz [95 %-KI]
Mittlere Änderung der monatlichen Migränekopfschmerztag unter Verwendung von Akutmedikation im Vergleich zu Baseline					
Baseline	287	6,1 (3,2) ^c	293	6,3 (3,2) ^c	NA
Innerhalb der 3- monatigen Behandlungs- phase	269	-4,0 (0,1)	284	-3,5 (0,1)	-0,5 [-0,9; -0,1]
Mittlere Änderung der monatlichen Migränekopfschmerztag von mittlerer bis schwerer Intensität im Vergleich zu Baseline					
Baseline	NA	NA	NA	NA	NA
Innerhalb der 3- monatigen Behandlungs- phase	269	-4,2 (0,1)	284	-3,9 (0,1)	-0,4 [-0,8; 0,0]
Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. a: Anzahl der Patient:innen mit einem vorliegenden Wert zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt b: Analyse basiert auf einem MMRM mit den Faktoren Monat, Behandlung und der Interaktion zwischen Behandlung und Monat als feste Effekte sowie dem Wert der monatlichen Migränekopfschmerztag zu Baseline und der Interaktion zwischen Baseline und Monat als Kovariaten. Die Analyse basiert auf dem <i>Restricted Maximum Likelihood</i>-Ansatz. c: Mittlere monatliche Migränekopfschmerztag zu Baseline SD KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; N: Anzahl der Patient:innen in der ITT-Population; NA: <i>Not Available</i>; mg: Milligramm; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: Versus Quelle: (8)					

In der Analyse der mittleren Änderung der monatlichen Migränekopfschmerztag im Vergleich zu *Baseline* mittels MMRM zeigte sich in Monat 1, 2 und 3 sowie innerhalb der gesamten 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag sowohl im Galcanezumab-, als auch im Rimegepant-Arm. Es lag zu

keinem Messzeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied der *LS-Mean*-Differenz zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Analyse der mittleren Änderung der monatlichen Migränekopfschmerztage unter Verwendung von Akutmedikation im Vergleich zu *Baseline* mittels MMRM zeigte sich innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage unter Verwendung von Akutmedikation sowohl im Galcanezumab-, als auch im Rimegepant-Arm. Es lag hierbei ein statistisch signifikanter Unterschied der *LS-Mean*-Differenz zugunsten von Galcanezumab vor.

In der Analyse der mittleren Änderung der monatlichen Migränekopfschmerztage von mittlerer bis schwerer Intensität im Vergleich zu *Baseline* mittels MMRM zeigte sich innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mittlerer bis schwerer Intensität sowohl im Galcanezumab-, als auch im Rimegepant-Arm. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied der *LS-Mean*-Differenz zwischen den Behandlungsarmen vor.

Die Studie CHALLENGE-MIG sah gemäß Studienprotokoll und SAP weiterführende Analysen zur Überlegenheit von Galcanezumab gegenüber Rimegepant in der Reduktion von Migränekopfschmerztagen vor, wenn eine Überlegenheit im primären Endpunkt gezeigt werden konnte. Da zu keinem Zeitpunkt eine Überlegenheit von Galcanezumab gegenüber Rimegepant vorlag, wurden diese Analysen nicht durchgeführt und in der Publikation berichtet.

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt sind.

4.3.1.3.1.1.2 Krankheitsschwere (PGI-S) – RCT

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 Krankheitsschwere (PGI-S)

Studie	Operationalisierung
CHALLENGE-MIG	Die Krankheitsschwere wurde in der Studie CHALLENGE-MIG durch den PGI-S operationalisiert. Der PGI-S ist ein Patientenfragebogen zur Einschätzung der Schwere einer Erkrankung. Der Fragebogen umfasst 1 <i>Item</i> – eine Skala – auf der die Patient:innen die Schwere ihrer Erkrankung zum Zeitpunkt der Erhebung bewerten. Die Schwere der Migräne wurde im Rahmen der Studie CHALLENGE-MIG mittels des PGI-S durch die Patient:innen bewertet. Die Skala reichte im Rahmen der Studie von 1 (überhaupt nicht krank) bis 7 (äußerst krank), wobei höhere Werte eine schwerere Krankheit charakterisieren (6). <u>Analysen:</u> • mittlere Änderung im PGI-S in Monat 3 der 3-monatigen Behandlungsphase im Vergleich zu <i>Baseline</i> Die Analysen erfolgten anhand der ITT-Population und umfassten alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis beider Studienmedikationen erhielten (Injektion und Schmelztablette). Für die Analysen zur mittleren Änderung im Vergleich zu <i>Baseline</i> (Verlaufsbeobachtungen) wurden die Patient:innen der ITT-Population herangezogen, bei denen ein Wert zu <i>Baseline</i> und mindestens ein Wert post <i>Baseline</i> vorlag (FAS). Die Auswertung erfolgte mittels ANCOVA, die Behandlung als Haupteffekt und <i>Baseline</i>-Wert als kontinuierliche, feste Kovariate umfasste. Es wurde die LOCF-Imputation für fehlende Werte verwendet. Der Gruppenvergleich erfolgte anhand des Vergleichs des mittleren Werts im PGI-S zu <i>Baseline</i> mit den Werten in Monat 3 mittels Berechnung der <i>LS-Mean</i>-Änderung und der <i>LS-Mean</i>-Differenz inklusive des 95 %-KI. Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; SAP: Statistischer Analyseplan Quelle: (5–7)

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 Krankheitsschwere (PGI-S) in RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHALLENGE-MIG	niedrig	ja	ja	unklar	unklar	unklar
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden.

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten vorliegenden Informationen nicht vollständig ausschließbar. Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden und wird daher ebenfalls als unklar beurteilt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsschwere (PGI-S) daher als unklar eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (PGI-S) 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 mittlere Änderung der Krankheitsschwere (PGI-S), MMRM Analyse aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Beobach- tungszeit- punkt	Galcanezumab 120 mg + Placebo (N = 287)		Rimegepant 75 mg + Placebo (N = 293)		Galcanezumab 120 mg + Placebo vs. Rimegepant 75 mg + Placebo
	N ^a	Baseline- Wert (SD) bzw. LS- Mean Änderung zu Baseline (SE) ^b	N ^a	Baseline- Wert (SD) bzw. LS- Mean Änderung zu Baseline (SE) ^b	LS-Mean-Differenz [95 %-KI]
Mittlere Änderung im PGI-S im Vergleich zu Baseline					
Baseline	287	4,2 (0,9) ^c	293	4,2 (1,1) ^c	NA
Monat 3	271	-0,7 (0,1)	269	-0,5 (0,1)	-0,2 [-0,4; 0,0]
Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. a: Anzahl der Patient:innen mit einem vorliegenden Wert zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt b: Die Analyse basiert auf einer ANCOVA, die die Behandlung als Haupteffekt und <i>Baseline</i> als kontinuierliche, fixe Kovariate umfasste. Für die statistischen Vergleiche wurden Quersummen vom Typ III für die LS-Mittelwerte verwendet. c: Mittlerer Wert im PGI-S zu <i>Baseline</i> inklusive SD KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; mg: Milligramm; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; N: Anzahl der Patient:innen in der ITT-Population; NA: <i>Not Available</i>; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: Versus Quelle: (8)					

In der Analyse der mittleren Änderung des PGI-S-Scores im Vergleich zu *Baseline* mittels MMRM zeigte sich in Monat 3 eine Reduktion der Krankheitsschwere sowohl im Galcanezumab-, als auch im Rimegepant-Arm. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied der LS-Mean-Differenz zwischen den Behandlungsarmen vor.

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt sind.

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Krankheitsspezifische Lebensqualität (MIDAS) – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Krankheitsspezifische Lebensqualität (MIDAS)

Studie	Operationalisierung
CHALLENGE-MIG	Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde in der Studie CHALLENGE-MIG durch den MIDAS operationalisiert. Der MIDAS ist ein Fragebogen, der zur Erfassung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen eingesetzt wird. Es handelt sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Patient:innen mit Migräne. Der MIDAS-Fragebogen besteht aus 5 Fragen, die sich auf Einschränkungen aufgrund einer Migräne beziehen. Die Fragen fokussieren die Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen, die Tage mit eingeschränkter Produktivität im Zusammenhang mit den Kopfschmerzen, die Anzahl der Tage, an denen die Bewältigung des Haushalts und des Alltags im Zusammenhang mit den Kopfschmerzen nicht möglich bzw. eingeschränkt war, sowie die sozialen Einbußen aufgrund der Kopfschmerzen innerhalb der vergangenen 3 Monate. Außerdem umfasst der MIDAS 2 Zusatzfragen, die sich auf die Häufigkeit und Schwere der Kopfschmerzen beziehen. Der Gesamtscore des MIDAS ergibt sich aus der Summe der in den 5 Fragen angegebenen Tage ohne die Berücksichtigung der 2 Zusatzfragen. Der MIDAS gibt kategorische Grade der Beeinträchtigung an, die von geringer oder gar keiner Behinderung (0-5) über leichte (6-10) und mittelschwere (11-20) bis hin zu schweren (21 und mehr) Beeinträchtigung reichen. Höhere Werte im MIDAS stehen für eine höhere Beeinträchtigung durch die Erkrankung. <u>Analysen:</u> • mittlere Änderung im MIDAS in Monat 3 der 3-monatigen Behandlungsphase im Vergleich zu <i>Baseline</i> Die Analysen erfolgten anhand der ITT-Population und umfassten alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis beider Studienmedikationen erhalten haben (Injektion und Schmelztablette). Für die Analysen zur mittleren Änderung im Vergleich zu <i>Baseline</i> (Verlaufsbeobachtungen) wurden die Patient:innen der ITT-Population herangezogen, bei denen ein Wert zu <i>Baseline</i> und mindestens ein Wert post <i>Baseline</i> vorlag (FAS).

Studie	Operationalisierung
	Die Auswertung erfolgte mittels ANCOVA, die Behandlung als Haupteffekt und <i>Baseline</i>-Wert als kontinuierliche, feste Kovariate umfasste. Es wurde die LOCF-Imputation für fehlende Werte verwendet. Der Gruppenvergleich erfolgte anhand des Vergleichs des mittleren Werts im MIDAS zu <i>Baseline</i> mit den Werten in Monat 3 mittels Berechnung der <i>LS-Mean</i>-Änderung und der <i>LS-Mean</i>-Differenz inklusive des 95 %-KI.
Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; MIDAS: <i>Migraine Disability Assessment</i>; SAP: Statistischer Analyseplan Quelle: (5–7)	

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsspezifische Lebensqualität (MIDAS) in RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHALLENGE-MIG	niedrig	ja	ja	unklar	unklar	unklar
ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; MIDAS: <i>Migraine Disability Assessment</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen

dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden.

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten vorliegenden Informationen nicht vollständig ausschließbar. Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden und wird daher ebenfalls als unklar beurteilt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsspezifische Lebensqualität (MIDAS) daher als unklar eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsspezifische Lebensqualität (MIDAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Krankheitsspezifische Lebensqualität (MIDAS) aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Beobach- tungs- zeitpunkt	Galcanezumab 120 mg + Placebo (N = 287)		Rimegepant 75 mg + Placebo (N = 293)		Galcanzumab 120 mg + Placebo vs. Rimegepant 75 mg + Placebo
	N ^a	Baseline- Wert (SD) bzw. LS- Mean Änderung zu Baseline (SE) ^b	N ^a	Baseline- Wert (SD) bzw. LS- Mean Änderung zu Baseline (SE) ^b	LS-Mean-Differenz [95 %-KI]
Mittlere Änderung im MIDAS im Vergleich zu Baseline					
Baseline	287	39,1 (32,3) ^c	293	37,7 (30,4) ^c	NA
Monat 3	271	-22,54 (1,63)	269	-20,11 (1,63)	-2,43 [-6,94; 2,08]
Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. a: Anzahl der Patient:innen mit einem vorliegenden Wert zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt b: Die Analyse basiert auf einer ANCOVA, die die Behandlung als Haupteffekt und <i>Baseline</i> als kontinuierliche, fixe Kovariate umfasste. Für die statistischen Vergleiche werden Quersummen vom Typ III für die LS-Mittelwerte verwendet. c: Mittlerer Wert im MIDAS zu <i>Baseline</i> inklusive SD ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MIDAS: <i>Migraine Disability Assessment</i>; mg: Milligramm; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; N: Anzahl der Patient:innen in der ITT-Population; NA: <i>Not Available</i>; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: Versus Quelle: (8)					

In der Analyse der mittleren Änderung des MIDAS-Scores im Vergleich zu *Baseline* mittels MMRM zeigte sich in Monat 3 eine Reduktion des Scores sowohl im Galcanezumab-, als auch im Rimegepant-Arm. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied der LS-Mean-Differenz zwischen den Behandlungsarmen vor.

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt sind.

4.3.1.3.1.2.2 Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQ v2.1) – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQ v2.1)

Studie	Operationalisierung
CHALLENGE-MIG	Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde in der Studie CHALLENGE-MIG durch den MSQ v2.1 operationalisiert. Der MSQ v2.1 ist ein etablierter, patientenberichteter Fragebogen, der zur Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patient:innen mit Migräne eingesetzt wird (27). Der MSQ v2.1 erfasst die emotionalen und physischen Auswirkungen auf die Funktionalität innerhalb der vergangenen 4 Wochen, die für Patient:innen mit einer Migräne spezifisch sind. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 14 <i>Items</i> die in den 3 Domänen RF-R, RF-P und EF bewertet werden (27). Die RF-R-Domäne des Fragebogens misst die Beeinträchtigung der normalen sozialen und arbeitsbezogenen Aktivitäten, während die RF-P-Domäne die Verhinderung dieser Aktivitäten und die EF-Domäne die Gefühle im Zusammenhang mit den einschränkenden monatlichen Migränekopfschmerztagen erfasst (28). Die Fragen zu den <i>Items</i> der 3 Domänen beziehen sich jeweils auf das Auftreten von Beeinträchtigungen, Verhinderungen und Gefühlen im Zusammenhang mit Migränekopfschmerzen innerhalb der vergangenen 4 Wochen. Jedes <i>Item</i> wird auf einer 6-Punkte-Skala im Hinblick auf das Auftreten bewertet, die von 1 (kein einziges Mal) bis 6 (immer) Punkten reicht (28). Die Bewertungen werden in einen Gesamtscore, der von 0-100 reichen kann, umgerechnet (28). Sowohl für den Gesamtscore als auch für die Domänen <i>Scores</i> und <i>Items</i> stellen niedrigere Werte im MSQ v2.1 für eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität und geringere Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (27). <u>Analysen:</u> • mittlere Änderung im MSQ v2.1 (Gesamtscore und Domänen-Scores) in Monat 3 der 3-monatigen Behandlungsphase im Vergleich zu <i>Baseline</i> Die Analysen erfolgten anhand der ITT-Population und umfassten alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis beider Studienmedikationen erhalten haben (Injektion und Schmelztablette). Für die Analysen zur mittleren Änderung im Vergleich zu <i>Baseline</i> (Verlaufsbeobachtungen) wurden die Patient:innen der ITT-Population herangezogen, bei denen ein Wert zu <i>Baseline</i> und mindestens ein Wert post <i>Baseline</i> vorlag (FAS). Die Auswertung erfolgte mittels ANCOVA, die Behandlung als Haupteffekt und <i>Baseline</i>-Wert als kontinuierliche, feste Kovariate umfasste. Es wurde die LOCF-Imputation für fehlende Werte verwendet. Der Gruppenvergleich erfolgte anhand des Vergleichs des mittleren Werts im MSQ v2.1 Gesamtscore und der Domänen-Scores zu <i>Baseline</i> mit den Werten in Monat 3 mittels Berechnung der LS-Mean-Änderung und der LS-Mean-Differenz inklusive des 95 %-KI. Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden.

ANCOVA: *Analysis of Covariance*; EF: *Emotional Function*; FAS: *Full Analysis Set*; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: *Konfidenzintervall*; LS: *Least Squares*; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; MSQ: *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*; RF-P: *Role Function - Preventive*; RF-R: *Role Function - Restrictive*; SAP: *Statistischer Analyseplan*

Quelle: (5–7)

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQ v2.1) 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
CHALLENGE-MIG	niedrig	ja	ja	unklar	unklar	unklar
ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; MSQ: <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i> ; RCT: <i>Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dokuments vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dokuments nicht garantiert werden.

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten vorliegenden Informationen nicht vollständig ausschließbar. Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte

vorliegen, kann aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden und wird daher ebenfalls als unklar beurteilt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQ v2.1) daher als unklar eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQ v2.1) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQ v2.1) aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Beobach- tungszeit- punkt	Galcanezumab 120 mg + Placebo (N = 287)		Rimegepant 75 mg + Placebo (N = 293)		Galcanzumab 120 mg + Placebo vs. Rimegepant 75 mg + Placebo
	N ^a	Baseline- Wert (SD) bzw. LS- Mean Änderung zu Baseline (SE) ^b	N ^a	Baseline- Wert (SD) bzw. LS- Mean Änderung zu Baseline (SE) ^b	LS-Mean-Differenz [95 %-KI]
Mittlere Änderung im MSQ-Gesamtscore im Vergleich zu Baseline					
Baseline	NA	NA	NA	NA	NA
Monat 3	271	28,92 (1,07)	269	24,53 (1,07)	4,39 [1,42; 7,37]
Mittlere Änderung der MSQ RF-R-Domäne im Vergleich zu Baseline					
Baseline	271	49,3 (17,0) ^c	269	48,8 (17,8) ^c	NA
Monat 3	271	31,9 (1,2)	269	26,7 (1,2)	5,2 [1,9; 8,6]
Mittlere Änderung der MSQ RF-P-Domäne im Vergleich zu Baseline					
Baseline	271	64,8 (21,3) ^c	269	63,9 (21,0) ^c	NA
Monat 3	271	24,62 (1,02)	269	20,74 (1,02)	3,88 [1,06; 6,71]
Mittlere Änderung der MSQ EF-Domäne im Vergleich zu Baseline					
Baseline	271	60,3 (21,4) ^c	269	58,4 (25,6) ^c	NA
Monat 3	271	27,76 (1,17)	269	24,58 (1,17)	3,18 [-0,08; 6,44]

Endpunkt Beobach- tungszeit- punkt	Galcanezumab 120 mg + Placebo (N = 287)		Rimegepant 75 mg + Placebo (N = 293)		Galcanezumab 120 mg + Placebo vs. Rimegepant 75 mg + Placebo
	N ^a	Baseline- Wert (SD) bzw. LS- Mean Änderung zu Baseline (SE) ^b	N ^a	Baseline- Wert (SD) bzw. LS- Mean Änderung zu Baseline (SE) ^b	LS-Mean-Differenz [95 %-KI]
Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. a: Anzahl der Patient:innen mit einem vorliegenden Wert zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt b: Die Analyse basiert auf einer ANCOVA, die die Behandlung als Haupteffekt und <i>Baseline</i> als kontinuierliche, fixe Kovariate umfasste. Für die statistischen Vergleiche werden Quersummen vom Typ III für die LS-Mittelwerte verwendet. c: Mittlerer Wert im MSQ v2.1 zu <i>Baseline</i> inklusive SD ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; EF: <i>Emotional Function</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; mg: Milligramm; MSQ: <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>; N: Anzahl der Patient:innen in der ITT-Population; NA: <i>Not Available</i>; RF-P: <i>Role Function-Preventative</i>; RF-R: <i>Role Function-Restrictive</i>; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: Versus Quelle: (8)					

In der Analyse der mittleren Änderung des MSQ v2.1-Scores im Vergleich zu *Baseline* mittels MMRM zeigte in Monat 3 eine Verbesserung sowohl im Galcanezumab-, als auch im Rimegepant-Arm. Es lag hierbei ein statistisch signifikanter Unterschied der LS-Mean-Differenz zugunsten von Galcanezumab vor.

In der Analyse der mittleren Änderung der MSQ v2.1 RF-P-Domäne im Vergleich zu *Baseline* mittels MMRM zeigte in Monat 3 eine Verbesserung sowohl im Galcanezumab-, als auch im Rimegepant-Arm. Es lag hierbei ein statistisch signifikanter Unterschied der LS-Mean-Differenz zugunsten von Galcanezumab vor.

In der Analyse der mittleren Änderung der MSQ v2.1 RF-R-Domäne im Vergleich zu *Baseline* mittels MMRM zeigte in Monat 3 eine Verbesserung sowohl im Galcanezumab-, als auch im Rimegepant-Arm. Es lag hierbei ein statistisch signifikanter Unterschied der LS-Mean-Differenz zugunsten von Galcanezumab vor.

In der Analyse der mittleren Änderung der MSQ v2.1 EF-Domäne im Vergleich zu *Baseline* mittels MMRM zeigte in Monat 3 eine Verbesserung sowohl im Galcanezumab-, als auch im Rimegepant-Arm. Es lag hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt sind.

4.3.1.3.1.3 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CHALLENGE-MIG	Die Erhebung der UE erfolgte in der Studie CHALLENGE-MIG im Rahmen der prospektiven <i>Baseline</i>-Phase und der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase. Die UE wurden standardmäßig nach verbindlichen internationalen Standards GCP erhoben sowie gemäß des MedDRA kodiert. UE wurden von den Patient:innen selbst (oder, falls erforderlich, von einem Betreuer, einem Stellvertreter oder dem gesetzlichen Vertreter der Patient:innen) gemeldet. Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte werden die folgenden Endpunkte dargestellt: • UE jeglichen Schweregrades ○ Gesamtrate ○ Häufige UE nach PT • SUE ○ Gesamtrate • UE, das zum Therapieabbruch führte ○ Gesamtrate Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis des SAS. Das SAS umfasste alle Patient:innen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Injektion oder Schmelztablette). Der Gruppenvergleich erfolgte anhand der Betrachtung der Gesamtraten. Es wurde kein Relatives Risiko oder eine <i>Odds Ratio</i> geschätzt.

Studie	Operationalisierung
	Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. GCP: Gute klinische Praxis (<i>Good Clinical Practice</i>); MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SAS: Sicherheitsanalyseset (<i>Safety Analysis Set</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (5–7)

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT
CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CHALLENGE-MIG	niedrig	ja	ja	unklar	unklar	unklar
ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden.

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten vorliegenden Informationen nicht vollständig ausschließbar. Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden und wird daher ebenfalls als unklar beurteilt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit als unklar eingestuft.

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

Tabelle 4-31: Beobachtungsdauer für Verträglichkeit aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CHALLENGE-MIG	Galcanezumab 120 mg + Placebo (N = 287)	Rimegepant 75 mg + Placebo (N = 293)
Behandlungsdauer (Tage)		
MW (SD)	85,5 (14,6)	87,9 (12,0)
mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient:innen im SAS; SAS: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: (8)		

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT CHALLENGE-MIG mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Galcanezumab 120 mg + Placebo (N = 287)	Rimegepant 75 mg + Placebo (N = 293)
n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
UE jeglichen Schweregrades	
60/287 (20,9)	60/293 (20,5)
SUE	
0/287 (0,0)	1/293 (0,3)
UE, das zum Therapieabbruch führte	
2/287 (0,7)	4/293 (1,4)
Häufige UE nach PT^b	
COVID-19	

Galcanezumab 120 mg + Placebo (N = 287)	Rimegepant 75 mg + Placebo (N = 293)
n/N^a (%)	n/N^a (%)
12/287 (4,2)	5/293 (1,7)
Übelkeit	
3/287 (1,0)	4/293 (1,4)
Ermüdung	
2/287 (0,7)	4/293 (1,4)
Schmerzen an der Injektionsstelle	
2/287 (0,7)	4/293 (1,4)
Nasopharyngitis	
1/287 (0,3)	5/293 (1,7)
Grippe	
3/287 (1,0)	2/293 (0,7)
Anämie	
3/287 (1,0)	1/293 (0,3)
Migräne	
0/287 (0,0)	4/293 (1,4)
Sinusitis	
1/287 (0,3)	3/293 (1,0)
Obstipation	
3/287 (1,0)	0/293 (0,0)
Diarrhö	
2/287 (0,7)	1/293 (0,3)
Hypertonie	
1/287 (0,3)	2/293 (0,7)
Infektion der oberen Atemwege	
1/287 (0,3)	2/293 (0,7)

Galcanezumab 120 mg + Placebo (N = 287)	Rimegepant 75 mg + Placebo (N = 293)
n/N^a (%)	n/N^a (%)
Vertigo	
2/287 (0,7)	1/293 (0,3)
Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (4, 5), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (6) sowie der zugehörige SAP (7) und eine Publikation der Ergebnisse (8). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. a: Anzahl der Patient:innen im SAS b: Es wurden UE jeglichen Schweregrades berichtet, die bei mindestens 3 Patient:innen in der Studie CHALLENGE-MIG auftraten. COVID-19: <i>Coronavirus Disease 2019</i>; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit Ausprägung; N: Anzahl der Patient:innen im SAS; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SAP: Statistischer Analyseplan; SAS: Sicherheitsanalyseset (<i>Safety Analysis Set</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (8)	

Innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase trat bei 20,9 % der Patient:innen im Galcanezumab-Arm und 20,5 % der Patient:innen im Rimegepant-Arm mindestens ein UE auf. Ein SUE trat bei keinen Patient:innen im Galcanezumab und bei 0,3 % der Patient:innen im Rimegepant-Arm auf. UE, die zum Therapieabbruch führten, lagen bei 0,7 % der Patient:innen im Galcanezumab und 1,4 % der Patient:innen im Rimegepant-Arm vor. Die häufigsten UE stellten *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), Übelkeit und Ermüdung dar. Ein Vergleich der Raten mittels Berechnung des Relativen Risikos (RR) wurde in der Publikation der Studie nicht berichtet.

Es wurden keine Todesfälle im Rahmen der Studie CHALLENGE-MIG berichtet. Darüber hinaus lagen keine klinisch relevanten Unterschiede in Laborparametern und den Vitalzeichen der Patient:innen vor. Keine Patient:innen erlebten klinisch relevante Erhöhungen der Leber-Enzyme (8).

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt sind.

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.
- 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

¹⁶ unbesetzt

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 -33 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend. Es wurden keine Subgruppenanalysen im Rahmen der Studie CHALLENGE-MIG durchgeführt und publiziert.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-34 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 4-34: 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 wurden keine Subgruppenanalysen im Rahmen der Studie CHALLENGE-MIG durchgeführt und publiziert.						
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 Meta-Analyse durchgeführt, da die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt sind.

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).

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienregistereinträge (ja/nein [Zitat])	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Publikationen (ja/nein [Zitat])
CHALLENGE-MIG	ja (4, 5)	nein	ja (8)

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 4-35: 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 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-36: 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 4-37: 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 4-38: 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 4-39: 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 4-40: 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 4-41: 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 4-42: 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 4-43: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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 4-44: 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 4-45: 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.

Für die Teilpopulation a) konnten für Rimegepant gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet keine geeigneten klinischen Studien, die den Anforderungen für die Beurteilung des Zusatznutzens genügen, identifiziert werden.

Mit der Zulassungsstudie BHV3000-305 liegt zwar eine RCT im Anwendungsgebiet präventive Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben, vor. Diese Studie ist jedoch Placebo-kontrolliert und entspricht damit nicht der im Anwendungsgebiet bestimmten zVT.

Im Rahmen dieses Dossiers wurde die Studie CHALLENGE-MIG als relevante Studie für die Teilpopulation b) identifiziert und dargestellt (siehe Abschnitt 4.3). Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen daher nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Aufgrund des Fehlens eines vollständigen öffentlich zugänglichen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann die Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben in Abschnitt 4.3 nicht garantiert werden. Die in diesem Dossier präsentierten Studienergebnisse der Studie CHALLENGE-MIG wurden aus der Publikation von Schwedt et al. übernommen. Die Aufarbeitung der Ergebnisse entspricht jedoch nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß der Verfahrensordnung des G-BA, die grundsätzlich für eine Zusatznutzenableitung erfüllt sein müssen. Darüber hinaus kann aufgrund der limitierten Informationen eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht vollständig ausgeschlossen werden (siehe Anhang 4-F). Die Studie CHALLENGE-MIG erfüllt daher zwar formal die Anforderungen für die Darstellung im vorliegenden Dossier, auf Grundlage der limitierten, öffentlich verfügbaren Ergebnisse ist aber eine Ableitung des Zusatznutzens von Rimegepant gegenüber der zVT nicht möglich.

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 therapeutischen Bedarfs durch Rimegepant

Rimegepant ist der erste Wirkstoff, der sowohl zur präventiven Behandlung episodischer Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat als auch zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura zugelassen und indiziert ist (1). Die Gabe desselben Medikamentes für Akuttherapie und Prophylaxe 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). Neben Atogepant ist Rimegepant die einzige orale Prophylaxe, die über den CGRP-Rezeptor agiert. In der präventiven Behandlung der Migräne hat sich der CGRP-Signalweg als effektiver Angriffspunkt gezeigt (33, 34). Da Gepante als bislang einzige Migräneakuttherapie nicht mit MOH in Verbindung gebracht werden (35, 36), können sie auch für die präventive Behandlung eingesetzt werden (siehe Modul 2). Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit im Vergleich zu den s.c./i.v. monoklonalen CGRP-Antikörpern ist zudem bei unerwünschten Ereignissen oder auch im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft eine rasche Dosisreduktion bzw. Elimination möglich (37).

Da Rimegepant als Lyophilisat zum Einnehmen in Form einer Schmelztablette verabreicht wird, handelt es sich hierbei um eine patientenfreundliche Darreichungsform (1). Insbesondere für Patient:innen mit einer Nadelphobie ist Rimegepant daher eine Alternative (in der Migräneprophylaxe).

Mit Rimegepant ist darüber hinaus ein Medikament verfügbar, das die Blut-Hirn-Schranke eingeschränkt überwinden kann und entsprechend wenig zentralnervöse Nebenwirkungen hat. Da eine Therapie mit dem in der Prophylaxe verwendeten Behandlungsstandard oft von Nebenwirkungen begleitet ist und häufig abgebrochen wird, bietet Rimegepant eine sehr gut verträgliche Therapiealternative (38). Auch die S1-Leitlinie hebt die bemerkenswert niedrige Rate an unerwünschten Ereignissen hervor (14). Rimegepant eignet sich gemäß S1-Leitlinie für Patient:innen, bei denen die „klassischen“ Migräneprophylaktika nicht wirksam sind, nicht vertragen wurden oder wenn Kontraindikationen bestehen (14).

Rimegepant ist der erste oral verabreichte CGRP-Rezeptorantagonist, der sowohl zur präventiven Behandlung episodischer Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat als auch für die Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura

zugelassen und indiziert ist (1). Mit seinem neuartigen therapeutischen Wirkmechanismus mit dualer Indikation, welcher für eine schnelle Bioverfügbarkeit sorgt, und seiner anwenderfreundlichen Darreichungsform hat Rimegepant das Potenzial, den weiterhin bestehenden, relevanten therapeutischen Bedarf in der präventiven Behandlung der Migräne bei Patient:innen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben, besonders für diejenigen Patient:innen, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommen, zu decken.

Das Entwicklungsprogramm für Rimegepant zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne ist umfangreich und umfasst eine Vielzahl von klinischen Studien (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1). Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Studie BHV3000-305 zur Charakterisierung des medizinischen Nutzens von Rimegepant für die Teilpopulationen a) und b) sowie der Studie CHALLENGE-MIG für die Teilpopulation b) dargestellt werden.

Ergebnisse der pivotalen Phase-II/III-Studie BHV3000-305

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rimegepant für die präventive Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben, wurde in der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Placebo-kontrollierten, klinischen Studie der Phase II/III BHV3000-305 untersucht (39). Diese Studie stellt gemeinsam mit den Studien BHV3000-301, BHV3000-302 und BHV3000-303 für die Akuttherapie mit Rimegepant die zulassungsbegründenden Studien von Rimegepant in der Europäischen Union (EU) dar (40).

Die Studie ist 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 Studie BHV3000-305 charakterisiert. Der aus dieser Studie ersichtliche Nutzen ist sowohl für Teilpopulation a) als auch Teilpopulation b) relevant.

Design der Studie BHV3000-305

Die zulassungsbegründende Studie BHV3000-305 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, klinische Studie der Phase II/III zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Rimegepant in der Migräneprophylaxe (39).

Die Studie folgte einem Schema, das sich in eine *Screening*-Phase, eine Beobachtungsphase vor Randomisierung, eine doppelblinde Behandlungsphase und eine abschließende Untersuchung eingeteilt werden kann. Die Studie bot außerdem die Option einer *Open Label Extension* (OLE)-Phase nach Abschluss der Behandlungsphase (39).

Es wurden Erwachsene (Alter ≥ 18 Jahre) mit mindestens 1 Jahr Migräne (mit oder ohne Aura) gemäß der ICHD-3 in der Vorgeschichte und einem Auftreten vor dem 50. Lebensjahr eingeschlossen (39). In einer 28-tägigen Beobachtungs-Phase vor Randomisierung dokumentierten die Patient:innen mit einem elektronischen Tagebuch (*Electronic Diary*, eDiary) täglich das Auftreten und die Intensität ihrer Migräneattacken sowie eingenommene Medikation zur Migränetherapie und Menstruationsdaten. Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patient:innen mindestens 4 und bis zu 18 Migräneanfälle von mittlerer bis

schwerer Intensität pro Monat in den 3 Monaten vor *Screening* und mindestens 6 Migränekopfschmerztagen und nicht mehr als 18 Kopfschmerztagen während des 28-tägigen Beobachtungszeitraums aufweisen (39). Innerhalb der Beobachtungsphase fand außerdem eine Untersuchung innerhalb von 96 Stunden vor der Randomisierung und eine Untersuchung zu *Baseline* statt. Zu *Baseline* erfolgte die Randomisierung der Patient:innen im Verhältnis 1:1 auf einen der beiden Behandlungsarme (Rimegepant 75 mg jeden 2. Tag oder Placebo jeden 2. Tag) stratifiziert nach Einnahme anderer, konventioneller prophylaktischer Migränemedikation (39).

Innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase wurden die Patient:innen 12 Wochen lang gemäß der ihnen zugeteilten Studienmedikation behandelt (39). Die Patient:innen mussten während der Behandlungsphase das Auftreten und die Intensität Ihrer Migräneattacken sowie eingenommene Medikationen mittels des eDiary erfassen. Die Studie sah unter anderem die Erhebung des MSQ v2.1 und des MIDAS vor (39).

Der Vergleich der Wirksamkeit von Rimegepant im Vergleich zu Placebo erfolgte im Rahmen der Studie BHV3000-305 primär anhand der Reduktion der mittleren monatlichen Migränekopfschmerztagen. Des Weiteren wurde der Vergleich u. a. anhand der Reduktion der mittleren monatlichen Migränekopfschmerztagen von mittlerer bis schwerer Intensität, der Anzahl der Verwendungen von Notfallmedikation, der krankheitsspezifischen Lebensqualität mittels MSQ v2.1 und MIDAS sowie der Verträglichkeit vorgenommen (39).

Nach Abschluss der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase wurden die Patient:innen für die Teilnahme an einer 52-wöchigen OLE-Phase beurteilt (39). Während der unverblindeten Verlängerungsphase erhielten die Patient:innen Rimegepant jeden 2. Tag. Wenn eine Migräneattacke erfolgte, an dem keine Einnahme von Rimegepant vorgesehen war, war es den Patient:innen möglich, eine Tablette Rimegepant zur Akutbehandlung der Migräne einzunehmen (39). Die Gesamtdauer der Studie (inkl. OLE) betrug patientenindividuell bis zu 76 Wochen (39).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen für Patient:innen aus der Studie BHV3000-305

In der Studie BHV3000-305 wurden 747 Patient:innen mit episodischer Migräne randomisiert, 741 Patient:innen wurden mit der Studienmedikation behandelt. Insgesamt schlossen 626 Patient:innen die doppelblinde Behandlungsphase ab.

Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patient:innen der pivotalen Phase-II/III-Studie BHV3000-305 zu Baseline

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Patientenpopulation der pivotalen Phase-II/III-Studie BHV3000-305 (*Evaluable* mITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	BHV3000-305		
	Rimegepant 75 mg N = 348	Placebo N = 347	Gesamt N = 695
Demographische Charakteristika			
Alter (Jahre)			
MW (SD)	41,4 (12,98)	41,2 (13,28)	41,3 (13,12)
min-max	18,0-74,0	18,0-75,0	18,0-75,0
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	282 (81,0)	295 (85,0)	577 (83,0)
Männlich	66 (19,0)	52 (15,0)	118 (17,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Einnahme von prophylaktischer Migränemedikation zum Zeitpunkt der Randomisierung, n (%)			
Ja	75 (21,6)	78 (22,5)	153 (22,0)
Nein	273 (78,4)	269 (77,5)	542 (78,0)
Die Angaben beruhen auf dem <i>evaluable</i> mITT-Analyseset, das alle Patient:innen umfasste, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es waren diejenigen Patient:innen evaluierbar, die ≥ 14 Tage Daten im eDiary sowohl in der Beobachtungsphase als auch ≥ 1 Monat in der doppelblinden Behandlungsphase vorwiesen. eDiary: Elektronisches Tagebuch (<i>Electronic Diary</i>); max: Maximum; min: Minimum; mITT: <i>Modified Intention-to-Treat</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ausprägung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>) Quelle: (41)			

Insgesamt waren die Patient:innen in beiden Behandlungsarmen der Studie BHV3000-305 hinsichtlich der erfassten Patientencharakteristika vergleichbar (siehe Tabelle 4-46). Die teilnehmenden Patient:innen waren mehrheitlich weiblich. Dies entspricht der höheren Prävalenz der Migräne bei Frauen (siehe Modul 3 A und 3 B). Die Patient:innen waren im Durchschnitt in beiden Behandlungsarmen ca. 41 Jahre alt. Auch der Anteil der Patient:innen, die prophylaktische Migränemedikation zum Zeitpunkt der Randomisierung einnahmen (Stratifikationsfaktor der Studie BHV3000-305) war zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit der pivotalen Phase-II/III-Studie BHV3000-305 zu Rimegepant

In Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48 sind die Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit der Studie BHV3000-305 zu Rimegepant dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der pivotalen Phase-II/III-Studie BHV3000-305 zu Rimegepant

Endpunkt Erhebungszeitpunkt	Rimegepant 75 mg (N = 348)		Placebo (N = 347)		Rimegepant 75 mg vs. Placebo
	N ^a	LS-Mean Änderung zu Baseline [95 %-KI] oder stratifiziertes Risiko	N ^a	LS-Mean Änderung zu Baseline [95 %-KI] oder stratifiziertes Risiko	LS-Mean-Differenz [95 %-KI] oder Risikodifferenz p-Wert
Morbidität^b					
Änderung der mittleren monatlichen Migränekopfschmerztag im Vergleich zu Baseline^c					
Zu Woche 12	348	-3,6 [-3,97; -3,17]	347	-2,7 [-3,14; -2,34]	-0,8 [-1,34; -0,31] p = 0,0017
Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztag um ≥ 50 % im Vergleich zu Baseline^d					
Zu Woche 12	134/348	38,5	92/347	26,6	11,9 p = 0,0007
Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztag um ≥ 75 % im Vergleich zu Baseline^d					
Zu Woche 12	47/348	13,5	24/347	6,9	6,6 p = 0,0041
Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztag um 100 % im Vergleich zu Baseline^d					
Zu Woche 12	6/348	1,7	2/347	0,6	1,1 p = 0,1581
Änderung der mittleren monatlichen Migränekopfschmerztag von mittlerer bis schwerer Intensität im Vergleich zu Baseline^c					
Zu Woche 12	348	-3,3 [-3,69; -2,93]	347	-2,6 [-3,01; -2,26]	-0,7 [-1,16; -0,20] p = 0,0058
Anzahl der monatlichen Verwendungen von Notfallmedikation^e					
Zu Woche 12	348	4,2 [3,78; 4,58]	347	4,5 [4,06; 4,85]	-0,3 [-0,78; 0,24] 0,2998
Lebensqualität					
MIDAS^{b,f}					
Zu Woche 12	269	-11,8 [-15,54; 8,21]	266	-11,7 [-15,29; -8,10]	-0,1 [-4,74; 4,51] 0,9616

Endpunkt Erhebungszeitpunkt	Rimegepant 75 mg (N = 348)		Placebo (N = 347)		Rimegepant 75 mg vs. Placebo
	N ^a	LS-Mean Änderung zu <i>Baseline</i> [95 %-KI] oder stratifiziertes Risiko	N ^a	LS-Mean Änderung zu <i>Baseline</i> [95 %-KI] oder stratifiziertes Risiko	LS-Mean-Differenz [95 %-KI] oder Risikodifferenz p-Wert
MSQ v2.1 RF-R^{f,g}					
Zu Woche 12	303	18,3 [15,98; 20,65]	303	14,4 [12,13; 16,77]	3,9 [0,87; 6,87] 0,0117
MSQ v2.1 RF-P^{f,g}					
Zu Woche 12	303	14,0 [11,89; 16,08]	303	11,0 [8,92; 13,08]	3,0 [0,30; 5,68] 0,0295
MSQ v2.1 EF^{f,g}					
Zu Woche 12	303	18,7 [16,04; 21,32]	303	14,1 [11,52; 16,76]	4,5 [1,15; 7,93] 0,0088
Analysen mit signifikantem Gruppenunterschied wurden fett markiert. Es wurden die Ergebnisse der doppelblinden Behandlungsphase der Studie BHV3000-305 dargestellt. a: Anzahl der Patient:innen, die in die jeweilige Analyse eingeschlossen wurden b: Die Analysen zur Morbidität und des MIDAS beruhen auf dem <i>evaluable</i> mITT-Analyseset, das alle Patient:innen umfasste, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es waren diejenigen Patient:innen evaluierbar, die ≥ 14 Tage Daten im eDiary sowohl in der Beobachtungsphase als auch ≥ 1 Monat in der doppelblinden Behandlungsphase vorwiesen. c: Basierend auf einem GLMEM mit der Änderung der Migränekopfschmerztagen pro Monat im Vergleich zu <i>Baseline</i> als abhängige Variable und monatliche Migränekopfschmerztage zu <i>Baseline</i> als Kovariate. Zufällige Effekte sind die Patient:innen, fixe Effekte stellen der Behandlungsarm, die Verwendung von prophylaktischer Migränemedikation zum Zeitpunkt der Randomisierung, Monat und die Interaktion zwischen Monat und Behandlungsarm dar. d: Stratifiziertes Risiko gemäß Verwendung von prophylaktischer Migränemedikation zum Zeitpunkt der Randomisierung mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtung e: Basierend auf einem GLMEM mit den zufälligen und fixen Effekten wie im Modell für den primären Endpunkt und mit den Migränekopfschmerztagen unter Verwendung von Notfallmedikation als abhängige Variable f: Basierend auf einem GLM mit der Änderung zu Woche 12 im Vergleich zu <i>Baseline</i> im <i>Score</i> als abhängige Variable und dem <i>Baseline-Score</i> als Kovariate. Fixe Effekte stellen der Behandlungsarm und die Verwendung von prophylaktischer Migränemedikation zum Zeitpunkt der Randomisierung dar. g: Die Analysen zum MSQ beruhen auf den behandelten Patient:innen, für die MSQ-Domänen-Werte sowohl zu <i>Baseline</i> als auch zu Woche 12 vorlagen. bzw.: Beziehungsweise; eDiary: Elektronisches Tagebuch (<i>Electronic Diary</i>); EF: Emotional Function; GLM: <i>Generalized Linear Model</i>; GLMEM: <i>Generalized Linear Mixed Effects Model</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; mg: Milligramm; MIDAS: <i>Migraine Disability Assessment</i>; mITT: <i>Modified Intention-to-Treat</i>; MSQ: <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>; N: Anzahl der Patient:innen in der ITT-Population; p: p-Wert; RF-R: <i>Role Function-Restrictive</i>; vs.: Versus Quelle: (41)					

Tabelle 4-48: Ergebnisse zur Verträglichkeit der pivotalen Phase-II/III-Studie BHV3000-305 zu Rimegepant

Endpunkt Erhebungszeitpunkt	Rimegepant 75 mg (N = 370)	Placebo (N = 371)
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
Verträglichkeit^b		
Gesamtraten		
UE jeglichen Schweregrades	133/370 (35,9)	133/371 (35,8)
Schwere UE	7/370 (1,9)	4/371 (1,1)
SUE	3/370 (0,8)	4/371 (1,1)
UE, die zum Therapieabbruch führten	7/370 (1,9)	4/371 (1,1)
Analysen mit signifikantem Gruppenunterschied wurden fett markiert. Es wurden die Ergebnisse der doppelblinden Behandlungsphase der Studie BHV3000-305 dargestellt. a: Anzahl der behandelten Patient:innen b: Die Analysen zur Verträglichkeit beruhen auf den behandelten Patient:innen. Dieses Analyseset entspricht dem SAS und umfasst alle Patient:innen die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit Ausprägung; N: Anzahl der Patient:innen im SAS; SAS: Sicherheitsanalyseset (<i>Safety Analysis Set</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (41)		

Morbidität

Die Kategorie Morbidität umfasst den Migräne-relevanten Endpunkt Krankheitssymptomatik, operationalisiert durch die Änderung der mittleren monatlichen Migränekopfschmerzstage, der mittleren monatlichen Migränekopfschmerzstage von mittlerer bis schwerer Intensität und die Anzahl der monatlichen Verwendungen von Notfallmedikation.

Die Krankheitssymptomatik ist für die Patient:innen direkt spürbar und wurde im Rahmen der Studie BHV3000-305 durch das eDiary direkt durch die Patient:innen erfasst. Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik sind daher als patientenrelevant anzusehen. Auch der G-BA beschrieb im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 02.11.2020 den Migränekopfschmerz (Häufigkeit, z.B. Anzahl Migränetage / 4 Wochen, Dauer, Intensität) als patientenrelevanten Endpunkt (21).

Rimegepant zeigte in der Studie BHV3000-305 gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-47):

- Einen statistisch signifikanten Vorteil in der **Reduktion der mittleren monatlichen Migränekopfschmerzstage** im Vergleich zu *Baseline* innerhalb der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (LS-Mean-Differenz: -0,8). Die Anzahl der

monatlichen Migränekopfschmerztagen wurde innerhalb der 12-Wochen langen Behandlungsphase unter Rimegepant im Mittel um 3,6 Tage reduziert.

- Einen statistisch signifikanten Vorteil in der **Reduktion der mittleren monatlichen Migränekopfschmerztagen um mindestens 50 %** im Vergleich zu *Baseline* (Risikodifferenz [*Risk Difference*, RD]: 11,9; $p = 0,0007$). Es erlebten knapp 39 % der Patient:innen mindestens eine Halbierung der mittleren monatlichen Migränetage unter Rimegepant.
- Einen statistisch signifikanten Vorteil in der **Reduktion der mittleren monatlichen Migränekopfschmerztagen um mindestens 75 %** im Vergleich zu *Baseline* (RD: 6,6; $p = 0,0041$). Es erlebten knapp 14 % der Patient:innen mindestens eine Reduktion der mittleren monatlichen Migränetage um 75 % unter Rimegepant.
- Einen numerischen Vorteil in der **Reduktion der mittleren monatlichen Migränekopfschmerztagen um 100 %** im Vergleich zu *Baseline* (RD: 1,1; $p = 0,1581$). Es erlebten knapp 1,7 % der Patient:innen ein Ausbleiben monatlicher Migränetage unter Rimegepant.
- Einen statistisch signifikanten Vorteil in der **Reduktion der mittleren monatlichen Migränekopfschmerztagen von mittlerer bis schwerer Intensität** im Vergleich zu *Baseline* innerhalb der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (LS-Mean-Differenz: -0,7). Die Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztagen von mittlerer bis schwerer Intensität wurde innerhalb der 12-Wochen langen Behandlungsphase unter Rimegepant im Mittel um 3,3 Tage reduziert.
- Einen numerischen Vorteil in der **Verwendung von Notfallmedikation** (LS-Mean-Differenz: -0,3).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der pivotalen Phase-II/III-Studie BHV3000-305 in der Nutzenkategorie Morbidität eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere in Hinblick auf die Reduktion der Migränehäufigkeit und -schwere bei Patient:innen mit episodischer Migräne.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasste den Migräne-relevanten Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität operationalisiert durch die krankheitsspezifischen Fragebögen MIDAS und MSQ v2.1 (Domäne RF-R, RF-P und EF). Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbst ausgefüllt und sind daher als patientenrelevant anzusehen. Die krankheitsspezifische Messung der Lebensqualität und der MSQ wurden ebenfalls vom G-BA als patientenrelevant beschrieben (21).

Rimegepant zeigte in der Studie BHV3000-305 gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-47):

- Einen numerischen Vorteil in der Reduktion der Beeinträchtigung aufgrund der Migräne gemäß **MIDAS** im Vergleich zu *Baseline* (LS-Mean-Differenz: -0,1).
- Einen statistisch signifikanten Vorteil in der Erhöhung der krankheitsspezifischen Lebensqualität im Hinblick auf die Beeinträchtigung in sozialen und arbeitsbezogenen Aktivitäten gemäß **MSQ v2.1 RF-R-Domäne** (LS-Mean-Differenz: 3,9).
- Einen statistisch signifikanten Vorteil in der Erhöhung der krankheitsspezifischen Lebensqualität im Hinblick auf die Verhinderung von sozialen und arbeitsbezogenen Aktivitäten gemäß **MSQ v2.1 RF-P-Domäne** (LS-Mean-Differenz: 3,0).
- Einen statistisch signifikanten Vorteil in der Erhöhung der krankheitsspezifischen Lebensqualität im Hinblick auf die Gefühle im Zusammenhang mit einschränkenden monatlichen Migränekopfschmerztagen gemäß **MSQ v2.1 EF-Domäne** (LS-Mean-Differenz: 4,5).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der pivotalen Phase-II/III-Studie BHV3000-305 in der Nutzenkategorie Lebensqualität eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Hinblick auf die Verringerung der Beeinträchtigung aufgrund der Migräne.

Verträglichkeit

Endpunkte zur Verträglichkeit, die UE erfassen, sind aufgrund einer möglichen zusätzlichen physischen und psychischen Belastung als patientenrelevant anzusehen (2).

Rimegepant zeigte in der Studie BHV3000-305 gegenüber Placebo ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil (siehe Tabelle 4-48).

Im Rahmen der pivotalen Phase-II/III-Studien traten UE jeglichen Schweregrades bei 35,9 % der Patient:innen in der Rimegepant-Gruppe und bei 35,8 % der Patient:innen in der Placebo-Gruppe auf. Schwere UE wurden bei 1,9 % der Patient:innen der Rimegepant-Gruppe und 1,1 % der Patient:innen der Placebo-Gruppe berichtet. Schwerwiegende UE traten lediglich bei jeweils 0,8 % der Patient:innen der Rimegepant- und 1,1 % der Placebo-Gruppe auf. Der überwiegende Anteil der UE war nicht-schwer, stand nicht im Zusammenhang mit der Studienbehandlung und ließ sich ohne weitere Behandlung beheben. Nur wenige Patient:innen brachen die Studie aufgrund eines UE ab (1,9 % der Patient:innen der Rimegepant Gruppe, 1,1 % der Patient:innen in der Placebo-Gruppe). Es traten keine Todesfälle aufgrund von UE in der Studie BHV3000-305 auf.

Die am häufigsten berichteten UE nach *System Organ Class* (SOC) bei den mit Rimegepant behandelten Patient:innen waren Infektionen und Infektionskrankheiten (4,1 %), Magen-Darm-Erkrankungen (1,6 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums (1,6 %). Die häufigsten UE nach PT bei den mit Rimegepant behandelten Patient:innen waren Nasopharyngitis (1,1 %) und Infektionen der oberen Atemwege (1,4 %).

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

Die Ergebnisse der OLE der Studie BHV3000-305 zur der Behandlung von 368 Patient:innen mit Rimegepant über 52 Wochen hinweg zeigten eine anhaltende Sicherheit und Verträglichkeit von Rimegepant in der präventiven Behandlung der episodischen Migräne mit einer dauerhaften Reduktion der Migränehäufigkeit ohne Abschwächung des Effekts. Die Ergebnisse verdeutlichen zudem, dass die Kombination der Akuttherapie mit Rimegepant und der präventiven Behandlung mit Rimegepant möglich ist. Im Rahmen der anhaltenden Behandlung der Patient:innen mit Rimegepant der OLE zeigte sich, dass die Behandlung mit Rimegepant sicher und verträglich in der Anwendung bei multiplen, aufeinanderfolgenden Migräneattacken unter der teilweise täglichen Einnahme von Rimegepant ist. Somit ist ein umfassendes Management der Erkrankung sowohl akut als auch präventiv mit Rimegepant möglich.

Die positiven Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rimegepant spiegeln sich ebenfalls in den Ergebnissen der Studie BHV3000-309 im Rahmen der Analyse von Patient:innen aus Japan wider (42).

Ergebnisse der Studie CHALLENGE-MIG

Für Teilpopulation b) konnte die Studie CHALLENGE-MIG im Rahmen dieses Dossiers als relevante Studie identifiziert werden. Die Studie CHALLENGE-MIG erfüllt zwar formal die Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß der Verfahrensordnung des G-BA, aufgrund von limitierter Datenverfügbarkeit für eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse ist aber eine Ableitung des Zusatznutzens von Rimegepant gegenüber der zVT nicht möglich.

In der Studie CHALLENGE-MIG konnte anhand der dargestellten Endpunkte eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik, Krankheitsschwere und der krankheitsspezifischen Lebensqualität sowie ein gut beherrschbares Verträglichkeitsprofil durch die präventive Behandlung der episodischen Migräne mit Rimegepant gezeigt werden. Dies stimmt mit den Ergebnissen der pivotalen Studie BHV3000-305 überein, wobei die Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag in der Studie CHALLENGE-MIG unter Rimegepant stärker war als in der Studie BHV3000-305. Eine Überlegenheit des Wirkstoffs Galcanezumab gegenüber Rimegepant in der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztrage konnte zu keinem Zeitpunkt der Studie CHALLENGE-MIG gezeigt werden. Rimegepant ist somit eine wirksame, sichere und verträgliche Therapieoption für Patient:innen mit episodischer Migräne, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben.

Gesamtschau zum medizinischen Nutzen von Rimegepant

Rimegepant ist indiziert zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben (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 (10). Die Migräne selbst führt zu einem starken Leidensdruck und erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität für betroffene Patient:innen (11), die die Verfügbarkeit von wirksamen Therapien zur Migräneprophylaxe notwendig machen. Neben dem hohen Leidensdruck leiden Migräne-Patient:innen nachweislich vermehrt an Komorbiditäten, wie neurologischen Erkrankungen und Beeinträchtigungen der mentalen Gesundheit (12). 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 (11, 13). 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. Aufgrund seines günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils ist Rimegepant geeignet, den bestehenden relevanten therapeutischen Bedarf in der Migräneprophylaxe zu decken.

Die Bedeutung von Rimegepant in der präventiven Behandlung der episodischen Migräne bei Erwachsenen zeigt sich anhand der wirksamen und dauerhaften Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag. Gleichzeitig ist unter Rimegepant eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Erleichterung der Rückkehr zur normalen Funktionsfähigkeit durch weniger soziale und arbeitsbezogene Beeinträchtigungen sowie eine höhere Produktivität und ein besseres Wohlbefinden der Patient:innen zu erkennen. Im Hinblick auf die Nutzenkategorien Morbidität und Lebensqualität ist Rimegepant vergleichbar mit Galcanezumab (siehe Abschnitt 4.3.1). Gegenüber alternativen Therapien zeichnet Rimegepant insbesondere das vorteilhafte, gut handhabbare Sicherheitsprofil aus, das vergleichbar mit Placebo und von einer niedrigen Rate an UE geprägt ist (14). Es konnten keine Hinweise zu Sicherheitsrisiken im Hinblick auf das Herz-Kreislauf-System und die Leber identifiziert werden. Zusätzlich hat Rimegepant als Lyophilisat zum Einnehmen in Form einer Schmelztablette einen einfachen Verabreichungsweg für die orale Therapie, was im Vergleich zu alternativen Therapien zur Prävention episodischer Migräne eine Erleichterung für die Patient:innen darstellt und die Therapieadhärenz erhöhen kann.

Zusammengefasst stellt Rimegepant mit seinem vorteilhaften Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil eine wichtige, neue Behandlungsmöglichkeit im Therapiespektrum der Migräneprophylaxe dar, mit der ein relevanter therapeutischer Bedarf für Erwachsene mit episodischer Migräne gedeckt werden kann. Es liegt jedoch keine Evidenz vor, die geeignet ist, einen Zusatznutzen gegenüber der zVT abzuleiten. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Anwendungsgebiet und für beide vom G-BA definierten Teilpopulationen a) und b) für Rimegepant **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 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Teilpopulation a)</u> Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen	Zusatznutzen nicht belegt
<u>Teilpopulation b)</u> Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	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 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:

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.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

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) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-460 Rimegepant zur Prophylaxe der Migräne 02.05.2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5877/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
4. ClinicalTrials.gov. A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Adult Participants With Episodic Migraine (CHALLENGE-MIG) - Results Posted: NCT05127486. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05127486?tab=results>. [Zugriff am: 14.04.2025].
5. ClinicalTrials.gov. A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Adult Participants With Episodic Migraine (CHALLENGE-MIG) - Study Details: NCT05127486. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05127486>. [Zugriff am: 14.04.2025].
6. Eli Lilly and Company. Studienprotokoll zur Studie CHALLENGE-MIG (I5Q-MC-CGBD): A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant in Adult Participants with Episodic Migraine. 2022. Verfügbar unter: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/86/NCT05127486/Prot_000.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
7. Eli Lilly and Company. Statistischer Analyseplan zur Studie CHALLENGE-MIG (I5Q-MC-CGBD): A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant in Adult Participants with Episodic Migraine. 19.05.2023. Verfügbar unter: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/86/NCT05127486/SAP_001.pdf. [Zugriff am: 14.11.2024].
8. Schwedt TJ, Myers Oakes TM, Martinez JM, Vargas BB, Pandey H, Pearlman EM, et al. Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a Randomized, Controlled Clinical Trial. *Neurol Ther.* 2024; 13(1):85–105. doi:10.1007/s40120-023-00562-w.
9. 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].

10. 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].
11. Ruiz de Velasco I, González N, Etzeberria 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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].
15. 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].
16. 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].
17. 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.
18. 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-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern>. [Zugriff am: 14.04.2025].
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal. 2024. [Zugriff am: 14.04.2025].
20. Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, Tassorelli C, Katsarava Z, Laínez JM, et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2016; 17(9):9. doi:10.1186/s10194-016-0599-8.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-242 Rimegepant zur Behandlung der Migräne 07.12.2020.
22. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener H-C, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*. 2012; 32(1):6–38. doi:10.1177/0333102411417901.

23. ePROVIDE Mapi Research Trust. Patient Global Impressions scale - Change, Improvement, Severity (PGI-C, PGI-I, PGI-S). 2025. Verfügbar unter: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-global-impressions-scale-change-improvement-severity>. [Zugriff am: 08.04.2025].
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
25. Abu Bakar N, Tanprawate S, Lambru G, Torkamani M, Jahanshahi M, Matharu M. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia*. 2016; 36(1):67–91. doi:10.1177/0333102415580099.
26. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001; 56(6 Suppl 1):S20-8. doi:10.1212/wnl.56.suppl_1.s20.
27. Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglinte GA, Yang M, Varon SF, Lee J, Kosinski M. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. *Headache*. 2012; 52(3):409–21. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01997.x.
28. Speck RM, Yu R, Ford JH, Ayer DW, Bhandari R, Wyrwich KW. Psychometric validation and meaningful within-patient change of the Migraine-Specific Quality of Life questionnaire version 2.1 electronic patient-reported outcome in patients with episodic and chronic migraine. *Headache*. 2021; 61(3):511–26. doi:10.1111/head.14031.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9273/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
30. Martin BC, Pathak DS, Sharfman MI, Adelman JU, Taylor F, Kwong WJ, Jhingran P. Validity and reliability of the migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ Version 2.1). *Headache*. 2000; 40(3):204–15. doi:10.1046/j.1526-4610.2000.00030.x.
31. Cole JC, Lin P, Rupnow MFT. Validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v. 2.1) for patients undergoing prophylactic migraine treatment. *Qual Life Res*. 2007; 16(7):1231–7. doi:10.1007/s11136-007-9217-1.
32. 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].
33. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(11):1100–7. doi:10.1016/S1474-4422(14)70209-1.

34. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology*. 2014; 83(11):958–66. doi:10.1212/WNL.0000000000000771.
35. Koonalintip P, Phillips K, Wakerley BR. Medication-Overuse Headache: Update on Management. *Life (Basel)* 2024. doi:10.3390/life14091146.
36. Vries T de, Al-Hassany L, MaassenVanDenBrink A. Evaluating rimegepant for the treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2021; 22(8):973–9. doi:10.1080/14656566.2021.1895749.
37. Blair HA. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. *CNS Drugs*. 2023; 37(3):255–65. doi:10.1007/s40263-023-00988-8.
38. 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.
39. 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.
40. 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].
41. Biohaven Pharmaceuticals Inc. Rimegepant (BHV-3000): BHV3000-305 Clinical Study Report 05.06.2020.
42. Pfizer Inc. C4951021 (BHV3000-309): Interim Full Clinical Study Report 07.11.2024.

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 der im Volltext gesichteten Publikationen 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
Teilpopulation a)			
<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.	A1 (Studienpopulation)
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.	A2 (Intervention)
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 Clínico 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 (Population)
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)
Teilpopulation b)			
<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)
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)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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)
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)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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.	A3 (Vergleichstherapie)
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)
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)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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)
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)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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.	A1 (Studienpopulation)
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.	A2 (Intervention)
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 Clínico 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	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)
48	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)
EU Clinical Trials Register			
49	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)
50	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)
51	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)
52	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.	A3 (Vergleichstherapie)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001175-14 abgerufen am: 24.03.2025.	
53	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)
54	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 $<$ (...): 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)
55	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 4-50 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 4-50 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHALLENGE-MIG

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel Überprüfung einer Überlegenheit von Galcanezumab gegenüber Rimegepant zur präventiven Behandlung episodischer Migräne. Wichtigste sekundäre Ziele Falls Galcanezumab Rimegepant im primären Ziel überlegen ist, erfolgt die Überprüfung der folgenden sekundären Ziele unter Berücksichtigung von Anpassungen aufgrund von multiplem Testen: • Vergleich von Galcanezumab mit Rimegepant im Hinblick auf die Änderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage, • Vergleich von Galcanezumab mit Rimegepant im Hinblick auf das Erreichen eines Ansprechens von 75 %, • Vergleich Wirksamkeit von Galcanezumab mit Rimegepant im Hinblick auf die Änderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage in den Monaten 3, 2 und 1 der 3-monatigen Behandlungsphase, • Vergleich von Galcanezumab mit Rimegepant im Hinblick auf die Änderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage unter Verwendung von Akutmedikation, • Vergleich von Galcanezumab mit Rimegepant im Hinblick auf Funktionalität, • Vergleich von Galcanezumab mit Rimegepant im Hinblick auf das Erreichen eines Ansprechens von 100 %. Weitere sekundäre Ziele • Vergleich von Galcanezumab mit Rimegepant im Hinblick auf Änderungen der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erkrankungsbedingten Beeinträchtigung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, • Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit von Galcanezumab und Rimegepant. Tertiäre/explorative Ziele • Vergleich von Galcanezumab mit Rimegepant im Hinblick auf die Änderung im PGI-S bezogen auf die Migränekopfschmerzen, • Vergleich von Galcanezumab mit Rimegepant im Hinblick auf die Änderung der monatlichen Kopfschmerztag von mittlerer bis schwerer Intensität, • Vergleich von Galcanezumab mit Rimegepant im Hinblick auf die Änderung der Gesamtschmerzlast (<i>Total Pain Burden</i>).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Zuteilung: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) Randomisierungseinheit: Patient:innen Verblindung: doppelblindes Studiendesign (Prüfpersonal, Patient:innen) Studienhorizont: Die Studie wurde zwischen Dezember 2021 und Mai 2023 durchgeführt. Design: randomisiert, aktiv kontrolliert, doppel-Dummy, parallel Studienorganisation: multizentrisch, national (USA) Phase: IV
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll stammt vom 09.06.2021. Es existieren 4 Änderungsberichte, die überwiegend sprachliche Anpassungen des Protokolls zur Verbesserung der Verständlichkeit und Klarheit beinhalten. Relevante Änderungen der Methodik sind im Folgenden dargestellt: Amendment a (06.08.2021) • Die Berechnung der Fallzahl wurde überarbeitet, um die Power der Studie zu erhöhen. Eine höhere Fallzahl resultierte aus dieser Änderung. Amendment b (18.02.2022) • Entfernung der neurologischen Untersuchung bei Besuch 6 und die Möglichkeit einer vorzeitigen Beendigung der Behandlung, da eine Beurteilung aufgrund der etablierten Sicherheitsprofile der Studieninterventionen nicht erforderlich war, • Änderung des Einschlusskriteriums Alter auf 18 bis einschließlich 75 Jahre, um übereinstimmend mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aktuellen Studien zu Galcanezumab ältere Patient:innen einzuschließen, • Änderung der Ausschlusskriterien zur Erhöhung der Konsistenz zu anderen Galcanezumab-Studien, • Überarbeitung des Ausschlusskriteriums zu verschiedenen Kopfschmerzarten nach Definition des IHS ICHD-3. Anstelle des vorherigen Ausschlusses von Patient:innen mit retinaler Migräne wurden im Rahmen der Überarbeitung des Ausschlusskriteriums Patient:innen mit ophthalmologischer Migräne ausgeschlossen. Hinzufügen eines Ausschlusskriteriums zum Vorliegen chronischer Migräne wie folgt: „Vorgeschichte von mehr als 15 Kopfschmerztagen (Migräne, wahrscheinliche Migräne oder andere Kopfschmerzen) pro Monat innerhalb der vergangenen 3 Monate oder ein Verdacht auf chronische Migräne gemäß der Definition nach IHS ICHD-3“. • Hinzufügen der Möglichkeit eines erneuten Screenings für Personen, welche sich zum Zeitpunkt des 1. Screenings in einem akuten, schwerwiegenden oder instabilen Gesundheitszustand befanden, welcher abgeklungen ist oder sich stabilisiert hat. Beschreibung der Einschränkung der Einnahme von Gabapentin, Pregabalin und Stimulanzien (verschreibungspflichtiger Stärke) in Studienphase II und III zur Übereinstimmung mit jüngsten Studien zu Galcanezumab. Eine Einnahme für eine andere Indikation als der Migräneprophylaxe ist zulässig, wenn die eingenommene Dosis mindestens 2 Monate vor Besuch 2 und zwischen Besuch 2 und Besuch 6 konstant ist. Amendment c (22.09.2022) • Reduktion der zuvor geplanten Fallzahl auf 575 Patient:innen im Zuge einer in Interimsanalysen durchgeführten Neuschätzung der benötigten Fallzahl. Amendment d (02.11.2022) Überarbeitung des Einschlusskriteriums zur Schwangerschaftsverhütung bei Patientinnen in Orientierung an aktualisierten internen Leitlinien.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien <u>Alter</u> • Patient:innen mussten zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 18 bis einschließlich 75 Jahre alt sein. <u>Art der Patient:innen und Krankheitscharakteristika</u> • Migränediagnose nach IHS ICHD-3 Leitlinie (Version 1.1 oder 1.2), mit einer Vorgeschichte von Migränekopfschmerzen von mindestens 1 Jahr vor Untersuchung 1 und einem Beginn der Migräne vor dem 50. Lebensjahr, • Häufigkeit von 4-14 Migränekopfschmerztagen vor Untersuchung 1 und durchschnittlich mindestens 2 Migräneattacken pro Monat in den 3 vorangegangenen Monaten, • Häufigkeit von 4-14 Migränekopfschmerztagen und mindestens 2 Migräneattacken in der prospektiven <i>Baseline</i>-Phase (von Untersuchung 2 zu Untersuchung 3), • Erreichen einer ausreichenden Compliance in der Berichterstattung im Rahmen des ePRO-<i>Diary</i> von mindestens 80 % vollständigen täglichen Eintragungen von Untersuchung 2 zu Untersuchung 3. <u>Gewicht</u> • BMI < 40 kg/m² <u>Geschlecht und Anforderungen an Empfängnisverhütung</u> • Frauen und Männer können an der Studie teilnehmen, • für Patienten waren keine empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich, • Patientinnen durften zum Zeitpunkt der Untersuchung 1 nicht schwanger sein, • Patientinnen mussten sich bereiterklären, mindestens 1 hochwirksame Methode der Schwangerschaftsverhütung während der Studie und für 5 Monate nach der letzten Dosis zu nutzen oder alternativ komplett abstinert gemäß ihrer bevorzugten Lebensweise zu leben, • Empfängnisverhütung ist nicht notwendig, wenn eine chirurgische Sterilisation oder ein postmenopausaler Zustand vorliegt, • Der postmenopausale Zustand ist definiert durch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ mindestens 6 vergangene Wochen nach einer Sterilisation gemäß Operationsbericht oder ○ eine ausbleibende Menstruation in mehr als 12 aufeinanderfolgenden Monaten ohne erkrankungsbedingte/Hormontherapiebedingte Ursache und ein follikelstimulierender Hormonspiegel von > 40 mIU/ml bei Frauen im Alter von 40 bis 55 Jahren mit einer intakten Gebärmutter oder ○ mindestens 12 Monate spontaner Amenorrhoe bei Frauen im Alter von 55 oder älter, die keine Hormontherapie erhalten oder ○ die Diagnose einer Menopause vor Beginn einer Hormonersatztherapie. <u>Informierte Einwilligung</u> • Patient:innen mussten in der Lage sein, eine schriftliche informierte Einwilligungserklärung abzugeben, die die Compliance der in der Einwilligungserklärung und im Studienprotokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltet, • Einwilligung, keine persönlichen medizinischen Daten in Bezug auf die Studie oder allgemein die Studie betreffenden Informationen vor Abschluss der Studie auf Internetseiten oder in Sozialen Netzwerken zu veröffentlichen. Ausschlusskriterien <u>Erkrankungen</u> • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Rimegepant oder Galcanezumab und deren Hilfsstoffe oder gegen monoklonale Antikörper oder andere therapeutische Proteine, • Vorliegen von Anomalien in der Auswertung des EKG bei Untersuchung 1, die auf akute kardiovaskuläre Ereignisse oder schwerwiegende kardiovaskuläre Risiken hindeuten können oder • Vorliegen eines Myokardinfarkts, instabiler Angina, perkutaner Koronarintervention, Koronararterien-Bypass-Operation und Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor dem ersten Screening oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestehen zukünftig geplanter kardiovaskulärer Eingriffe oder perkutaner koronarer Angioplastie, • Patient:innen mit QTcF >450 ms und Patient:innen mit QTcF >470 ms basierend auf dem EKG der Untersuchung 1 müssen durch den <i>Principal Investigator</i> beurteilt und die Werte als nicht klinisch signifikant beurteilt werden. Lilly Medical muss vor dem Einschluss betroffener Patient:innen informiert werden. • Leberwerte außerhalb des Normbereichs zum Zeitpunkt von Untersuchung 1, die eine klinische Relevanz aufweisen. ALT > 2x ULN oder TBL > 1,5x ULN oder ALP > 2x ULN müssen vom <i>Principal Investigator</i> als nicht klinisch signifikant beurteilt werden. Lilly Medical muss vor der Aufnahme betroffener Patient:innen informiert werden. • Evidenz einer psychiatrischen Erkrankung in der medizinischen Vorgeschichte wie Schizophrenie, Persönlichkeitsstörungen oder anderer schwerwiegender Befindlichkeits- oder Angststörungen. Patient:innen mit einer MDD, einer Angststörung oder einer bipolaren Störung, deren Krankheitszustand nach Ansicht des Prüfarztes/ der Prüfarztin als stabil eingeschätzt wird und während der gesamten Studie als stabil angenommen wird, können für eine Aufnahme in die Studie in Betracht gezogen werden, sofern sie keine ausgeschlossenen Arzneimittel einnehmen. • Teilnehmende, die nach Beurteilung des Prüfarztes/ der Prüfarztin aktiv selbstmordgefährdet sind und daher unter einem signifikanten Risiko für einen Selbstmord stehen, im letzten Monat klinisch signifikante Suizidgedanken aufwiesen (z. B. einen Plan oder eine Absicht zur Tat) oder im letzten Monat suizidales Verhalten an den Tag legten, • Schwangere Patientinnen oder Patientinnen in der Stillzeit, • Vorliegen akuter, schwerwiegender oder instabiler medizinischer Beschwerden, die nach Ansicht des Prüfarztes/ der Prüfarztin auf ein, die Studienteilnahme ausschließendes, medizinisches Problem hindeutet. <u>Vorherige Therapie und Begleittherapie</u> • Derzeitige oder vorherige Anwendung jeglicher CGRP-Antagonisten (Kleine Moleküle oder Antikörper) unabhängig von der Indikation,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einschließlich Patient:innen, die die vorliegende oder eine andere Studie zur Untersuchung eines CGRP-Antagonisten abgeschlossen oder verlassen haben, • Nutzung von Arzneimitteln oder anderen Behandlungen zur Migräneprophylaxe während des Studienzeitraums. Beendigung dieser Behandlungen muss mindestens 5 Tage vor Untersuchung 2 erfolgen. • Im Falle von Botulinumtoxin A und B, das im Kopf- oder Halsbereich zur therapeutischen Anwendung verabreicht wurde, muss das Absetzen mindestens 3 Monate vor Untersuchung 2 erfolgen. • Im Falle von medikamentösen Nervenblockaden oder Anwendung von Hilfsmitteln (wie z. B. transkranielle Magnetstimulation) im Kopf- oder Halsbereich oder zur Migräneprävention muss das Absetzen mindestens 30 Tage vor Untersuchung 2 erfolgen. • Die Begleittherapie mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren ist ebenso wie die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren und CYP3A-Induktoren verboten. • Einnahme von Opioiden oder Barbiturat-haltigen Analgetika an mehr als 4 Tagen pro Monat in mehr als 2 der letzten 3 Monate (Die Verabreichung von Opioiden im Notfall-Setting darf eine Ausnahme darstellen), • Vorgeschichte von Alkohol- oder Substanzmissbrauch innerhalb 1 Jahres vor Untersuchung 1 im Sinne eines nach Einschätzung des Prüfarztes/ der Prüferärztin übermäßigen oder zwanghaften Konsums oder aktueller Drogen- (einschließlich Opioide, Barbiturate und Marihuana) oder Arzneimittelkonsum, in einer Weise, die der Prüfarzt/ die Prüferärztin als Hinweis auf Missbrauch/Abhängigkeit betrachtet. • Vorliegen eines positiven Urin-Drogenscreenings für jegliche Suchtmittel bei Untersuchung 1. Eine Wiederholung des Testes ist möglich, wenn es sich um ein positives Ergebnis für eine verschriebene Substanz handelt oder nach Beurteilung des Prüfarztes/ der Prüferärztin eine akzeptable medizinische Erklärung für das positive Testergebnis vorliegt. Ein negatives Ergebnis bei Wiederholung des Testes muss vor oder während der Untersuchung 2 festgestellt werden. • Ein positives Testergebnis für Amphetamine oder Benzodiazepine, die für eine andere Indikation als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Migräne oder Kopfschmerzen verschrieben wurden, kann durch den Prüfarzt/ die Prüfarztin zugelassen werden, wenn die Dosis der Medikation mindestens 2 Monate vor Untersuchung 2 konstant ist und zwischen Untersuchung 2 und 6 als konstant angenommen werden kann. Die Entscheidung des Prüfarztes/ der Prüfarztin ist in den medizinischen Akten der Patient:innen zu dokumentieren. - Ein positives Testergebnis für Cannabis oder Cannabinoide, die für eine andere Indikation als Migräne oder Kopfschmerzen verschrieben wurden (kein Freizeitkonsum), kann durch den Prüfarzt/ die Prüfarztin zugelassen werden, sofern nicht zu erwarten ist, dass der Konsum die Interpretation der Studienergebnisse oder die Sicherheit der Teilnehmende beeinträchtigt. Der Konsum sollte während der gesamten Dauer der Studie konstant bleiben. Die Entscheidung des Prüfarztes/ der Prüfarztin ist in den medizinischen Akten der Patient:innen zu dokumentieren. <u>Vorherige/andauernde klinische Studienerfahrung</u> - Derzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, deren Studienintervention oder Art der medizinischen Forschung nicht als wissenschaftlich oder medizinisch vereinbar mit der vorliegenden Studie erachtet wird, - Teilnahme innerhalb der letzten 30 Tage oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) in einer klinischen Studie mit einem zu beurteilenden Produkt. Wenn die Halbwertszeit des Produkts nicht bekannt ist, müssen 6 Monate bis zur Untersuchung 1 vergangen sein. <u>Diagnostische Erhebungen</u> - Vorgeschichte von neuen täglich anhaltenden Kopfschmerzen, Cluster-Kopfschmerzen oder Migräne-Subtypen, einschließlich hemiplegischer (sporadischer oder familiärer) Migräne, retinaler Migräne und Migräne mit Hirnstammaura (Basilaris-Typ-Migräne) gemäß Definition nach IHS ICHD-3, - Auftreten weiterer Kopfschmerzarten (wie etwa Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch oder Clusterkopfschmerzen) neben Migränekopfschmerzen und Spannungskopfschmerzen gemäß Definition nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		IHS ICHD-3 innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung, • Vorgeschichte von mehr als 15 Kopfschmerztagen (Migräne, wahrscheinliche Migräne oder jegliche andere Kopfschmerzen) pro Monat innerhalb der vergangenen 3 Monate vor Untersuchung 1 oder ein Verdacht auf chronische Migräne gemäß der Definition nach IHS ICHD-3, • Vorgeschichte einer Kopf- oder Nackenverletzung innerhalb von 6 Monaten vor Untersuchung 1, • Vorgeschichte einer traumatischen Kopfverletzung mit einhergehender signifikanter Änderung der Qualität oder Häufigkeit der Kopfschmerzen. <u>Andere Ausschlusskriterien</u> • Personen, die als Mitarbeitende des Untersuchungsstandortes direkt mit der Studie verbunden sind, sowie deren unmittelbare Familienangehörige. Unmittelbare Familienangehörige sind Ehepartner, Eltern, Kinder oder Geschwister, unabhängig davon, ob es sich um biologische Verwandtschaft oder gesetzliche Adoption handelt, • Mitarbeitende von Lilly, • Andere Probleme, die nach Beurteilung des Prüfarztes/ der Prüfarztin die Einhaltung der Studienanforderungen oder Abschluss der für die Studie benötigten Evaluationen beeinträchtigen würden. Möglichkeit des erneuten Screenings Personen, die nicht die beschriebenen Teilnahmekriterien erfüllen, können nach Zustimmung durch Lilly Medical erneut als potenzielle Patient:innen vorgestellt und geprüft werden, wenn genügend Zeit vergangen ist, die den Teilnehmenden ermöglicht, das entsprechende Kriterium zum Zeitpunkt der 2. Begutachtung zu erfüllen. Hierzu zählen: • Personen, die zum Zeitpunkt der Einwilligung jünger als 18 Jahre alt waren und während des Einschreibungszeitraumes das 18. Lebensjahr vollenden, • Patientinnen die, im Gegensatz zum Zeitpunkt der ersten Einwilligung, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen können, • Patientinnen, die sich, im Gegensatz zum Zeitpunkt der ersten Einwilligung, nicht mehr in Schwangerschaft oder Stillzeit befinden,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Personen, die sich in einem vorherigen akuten, schwerwiegenden oder instabilen Gesundheitszustand befanden, welcher abgeklungen ist oder sich stabilisiert hat, • Personen, die eine vorherige präventive Behandlung der Migränekopfschmerzen erhalten und abgeschlossen haben. Die letzte Anwendung dieser Behandlung muss mindestens die in den Ausschlusskriterien festgelegte Mindestzeit zurückliegen. • Personen, die eine vorherige Behandlung mit einem Prüfpräparat im Rahmen einer klinischen Studie erhalten und abgeschlossen haben. Die letzte Anwendung dieser Behandlung muss mindestens die in den Ausschlusskriterien festgelegte Mindestzeit zurückliegen. • Personen, die aufgrund einer Protokolländerung für die Teilnahme an der Studie qualifiziert wurden, • Personen, die eine Begleitmedikation einnehmen, welche eine konstante Dosierung vor Untersuchung 2 verlangt, wenn zusätzliche Zeit benötigt wurde, um die erforderliche Dauer der konstanten Dosierung zu erreichen. • Nach Rücksprache mit Lilly Medical können Personen erneut begutachtet werden, wenn während Studienphase II unerwartete technische Probleme mit dem ePRO-Diary aufgetreten sind.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde multizentrisch an 75 geplanten Standorten in den USA durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Galcanezumab-Arm • 120 mg Galcanezumab subkutan 1-mal monatlich nach einer 240 mg Aufsättigungsdosis (2 subkutane Injektionen), • An Rimegepant angepasstes Placebo (Schmelztablette) oral jeden 2. Tag. Rimegepant-Arm • 75 mg Rimegepant (Schmelztablette) oral jeden 2. Tag, • An Galcanezumab angepasstes Placebo subkutan 1-mal monatlich nach einer Aufsättigungsdosis (2 subkutane Injektionen). Administration Die Verabreichung der 1. Dosis wurde jeweils in der Praxis durch das verantwortliche ärztliche Prüfpersonal durchgeführt. Alle nachfolgenden Dosen wurden durch die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient:innen selbst oder betreuende Personen im häuslichen Umfeld verabreicht. Hierzu erhielten die Patient:innen oder ihre Betreuungspersonen eine Schulung zur Verwendung der Spritzen für subkutane Injektionen und die Einnahme der Schmelztablette. Die Studieninterventionen erhielten die Patient:innen bei Untersuchung 3 in einer umfassenden Menge, die für die doppelblinde Behandlungsphase ausreichend waren. Die Spritzen für die subkutane Verabreichung waren hierbei bereits befüllt. Dosierungsanpassung Eine Anpassung der Dosierung war während der Studie nicht zulässig. Begleittherapie • Behandlungen zur Migräneprophylaxe, einschließlich Nutrazeutika, pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Interventionen, waren während der Studienphasen II und III nicht erlaubt. Alle Behandlungen zur Migräneprophylaxe sollten durch die Patient:innen mindestens 5 Tage vor Besuch 2 beendet worden sein. Im Falle von Botulinumtoxin A und B, das im Kopf- oder Halsbereich zur therapeutischen Anwendung verabreicht wurde, muss das Absetzen mindestens 3 Monate vor Untersuchung 2 erfolgen. Im Falle von medikamentösen Nervenblockaden oder Anwendung von Hilfsmitteln (wie z. B. transkranielle Magnetstimulation) im Kopf- oder Halsbereich oder zur Migräneprävention musste das Absetzen mindestens 30 Tage vor Untersuchung 2 erfolgen. • Die begleitende Verwendung von Akutmedikation zur Behandlung von Migräne war mit Einschränkungen erlaubt. Patient:innen dokumentierten ihre eingenommene Akutmedikation während der Studienphasen II und III im Rahmen ihrer täglichen ePRO-Tagebucheinträge. Der Name, die Dosierung und das Datum der Medikation wurden zudem in einem <i>Medication Log</i> dokumentiert, welches dem Studienpersonal im letzten Besuch übergeben wurde. Dabei galt eine maximal zulässige Dosis von 3 g Acetaminophen (oder Paracetamol) pro Tag. • Alle Medikamente oder Impfstoffe (einschließlich rezeptfreier oder verschreibungspflichtiger

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Arzneimittel, Vitamine und pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel), die Patient:innen während der Studie erhielten, mussten dokumentiert werden. Dabei wurden der Grund der Anwendung, die Verabreichungsdauer inklusive Anfangs- und Enddatums, die Dosis und Häufigkeit der Anwendung erfasst.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt • Ansprechen basierend auf einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 50 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase Sekundäre Endpunkte • Mittlere Änderung von <i>Baseline</i> in der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase, • Ansprechen basierend auf einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 75 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase, • Mittlere Änderung von <i>Baseline</i> in der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage ○ In Monat 1 ○ In Monat 2 ○ In Monat 3 • Mittlere Änderung von <i>Baseline</i> in der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage unter Verwendung von Akutmedikation innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase, • Mittlere Änderung von <i>Baseline</i> im MSQ v2.1: R-FR-Domain-Score in Monat 3, • Ansprechen basierend auf einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um 100 % im Vergleich zu <i>Baseline</i> innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase, • Mittlere Änderung von <i>Baseline</i> im MSQ v2.1: Total Score, RF-P-Domain-Score, EF-Domain-Score in Monat 3, • Mittlere Änderung von <i>Baseline</i> im MIDAS in Monat 3, • Inzidenz von UE, • Inzidenz von SUE, • Inzidenz von UE, die zum Therapieabbruch führten • Therapieabbruchraten^a, • Inzidenz von klinischen Auffälligkeiten und Änderung der klinischen Laborwerte,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		EKG-Messungen und Vitalparameter im Vergleich zu <i>Baseline</i>. Tertiäre/exploratorische Endpunkte • Mittlere Änderung von <i>Baseline</i> im PGI-S in Monat 3, • Mittlere Änderung in der Anzahl monatlicher Kopfschmerztage von mittlerer bis schwerer Intensität innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase, • Mittlere Änderung der monatlichen Gesamtschmerzlast (<i>Total Pain Burden</i>) innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase^a, • Ansprechen basierend auf einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um $\geq 50\%$ im Vergleich zu <i>Baseline</i> ○ In Monat 1 ○ In Monat 2 ○ In Monat 3 • Ansprechen basierend auf einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage von mittlerer bis schwerer Intensität um $\geq 50\%$ im Vergleich zu <i>Baseline</i>, • Anzahl der Tage unter Verwendung von Akutmedikation innerhalb der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase. Weitere Endpunkte in Bezug auf Kopfschmerzen • Wöchentliche Migränekopfschmerztage^b, • Anzahl der Migränekopfschmerzstunden^b, • Anzahl der Kopfschmerztage^b, • Mittlere Intensität der Migränekopfschmerzen oder wahrscheinlichen Migränekopfschmerzen^b. Erhebung • Die Untersuchungen 1, 2, 3 (Randomisierung) und 6 wurden in der medizinischen Institution durchgeführt. Die Untersuchungen 4 und 5 erfolgten über das Telefon. • Die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte bezogen auf die Kopfschmerzen erfolgte täglich patientenberichtet über ein elektronisches Tagebuch (<i>ePRO-Diary</i>). • Das Auftreten, die Intensität der Kopfschmerzen (auf einer Skala von 1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwer) und die Begleiterscheinungen sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Einnahme von aktueller Kopfschmerzmedikation wurden über das ePRO-Diary erfasst. - Die Details zu der verwendeten Akutmedikation wurden in einem <i>Medication Log</i> festgehalten. - Ein Migränekopfschmerztag war definiert als ein Kalendertag, an dem ein Migränekopfschmerz oder ein wahrscheinlicher Migränekopfschmerz auftrat. - Ein Migränekopfschmerz war definiert als ein Kopfschmerz, der mindestens 30 Minuten andauerte mit Anzeichen von A (mindestens 2 der folgenden Symptome: einseitige Lokalisation, pulsierende Qualität, mittlere oder starke Schmerzintensität und Verschlimmerung durch oder Vermeidung routinemäßiger körperlicher Aktivitäten) und B (mindestens 1 der folgenden Symptome während der Kopfschmerzen: Übelkeit und/oder Erbrechen und/oder Photophobie und Phonophobie) gemäß der ICHD-3-Kriterien. - Eine wahrscheinlicher Migränekopfschmerz war definiert wie der Migränekopfschmerz, jedoch war 1 der Migränesymptome A oder B gemäß ICHD-3-Kriterien nicht erfüllt. - Andere patientenberichtete Endpunkte wurden zu <i>Baseline</i> (vor Einnahme der Studieninterventionen) und zu Monat 3 gemessen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das vorliegende, öffentlich verfügbare Studienprotokoll enthält keine Informationen zu Änderungen der Endpunkte nach Studienbeginn. Es liegen allerdings Endpunkte vor, die im vorliegenden, öffentlich verfügbaren SAP präspezifiziert wurden, aber in der Publikation der Ergebnisse der Studie CHALLENGE-MIG nicht berichtet wurden. Diese sind unter <i>Item 6a</i> durch die Fußnote ^b gekennzeichnet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf der Annahme einer Effektgröße von 12 % wurde eine minimale Fallzahl von 575 und maximal 850 randomisierten Patient:innen ermittelt, um unter einer Abbruchrate von maximal 10 % und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % eine angemessene Power von mehr als 85 % sicherzustellen. Um diese Mindestfallzahl zu erreichen, wurde ein <i>Screening</i> von etwa 1.150 potenziellen Patient:innen durchgeführt. Eine Erhöhung der endgültigen Fallzahl im Rahmen der Zwischenanalyse war möglich, falls erforderlich, um eine angemessene Power der Studie zu gewährleisten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Es wurde eine Zwischenanalyse für die Studie in Studienphase III geplant. Sie wurde extern vom Studienteam, aber Lilly-intern von SAC durchgeführt. Das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	SAC wurde für die Zwischenanalyse entblindet, um eine Neuberechnung der Fallzahl durchzuführen. Die Zwischenanalyse wurde mit 325 randomisierten Patient:innen durchgeführt, welche mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und mindestens 1 Datenerhebung vorwiesen. Auf Basis vorab festgelegter Kriterien, empfahl das SAC die Beibehaltung der Fallzahl von 575 Patient:innen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung auf die Studienarme erfolgte zentral mittels eines IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis 1:1 120 mg Galcanezumab subkutan 1-mal monatlich nach einer 240 mg Aufsättigungsdosis (2 subkutane Injektionen) und an Rimegepant angepasstes Placebo (Schmelztablette) oral jeden 2. Tag vs. 75 mg Rimegepant (Schmelztablette) oral jeden 2. Tag und an Galcanezumab angepasstes Placebo subkutan 1-mal monatlich nach einer Aufsättigungsdosis (2 subkutane Injektionen) Stratifizierung Migränehäufigkeit zu Studienbeginn (< 8 monatliche Migränekopfschmerztage vs. ≥ 8 monatliche Migränekopfschmerztage)
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	Die Randomisierung erfolgte zentral nach einem computergenerierten Randomisierungsplan mittels IWRS nach der Zuteilung einer individuellen Patientennummer. Zur Geheimhaltung der Behandlungszuteilung erfolgte die Gabe von Placebo als <i>Dummy</i> in beiden Behandlungsarmen (an Rimegepant angepasstes orales Placebo [Schmelztablette] oral jeden 2. Tag im Galcanezumab-Arm und an Galcanezumab angepasstes Placebo subkutan 1-mal monatlich nach einer Aufsättigungsdosis [2 subkutane Injektionen] im Rimegepant-Arm).
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?	Zuteilung mit Hilfe der IWRS gemäß computergenerierter Randomisierungsliste.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet, b) verblindet*, c) verblindet, Die Patient:innen, verantwortlichen Ärzt:innen und das direkt in die Bewertung der Endpunkte/Patient:innen eingebundene Personal verblieben während der gesamten Studienzeit gegenüber der Zuordnung der Interventionsgruppen verblindet. Um die Verblindung der Studie zu gewährleisten, wurde einer geringstmöglichen Zahl an Mitarbeitende Einsicht in die Zuordnung der Patient:innen zu den Interventionsgruppen gewährt. *Nicht-verblindetes Studienpersonal war für die Annahme der Lieferung der Interventionspräparate, die Ausgabe der Interventionspräparate, die Bestätigung von Behandlungszuweisungen und die Rücknahme der von Patient:innen nicht genutzten Interventionspräparate verantwortlich. Zudem führten die nicht-verblindeten Mitarbeitende die Schulung der Patient:innen oder ihrer Betreuungspersonen in die Durchführung der subkutanen Injektion und die Einnahme der Schmelztablette durch. Die nicht-verblindeten Mitarbeitende waren nicht in klinische Durchführung der Studie, einschließlich der klinischen Bewertungen und UE-Beurteilungen, eingebunden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung zu gewährleisten, erfolgte in jeder Studiengruppe die monatliche Gabe einer subkutanen Injektion (120mg Galcanezumab nach einer 240 mg Aufsättigungsdosis (2 subkutane Injektionen) oder an Galcanezumab angepasstes Placebo nach einer Aufsättigungsdosis (2 subkutane Injektionen) und alle 2 Tage die Gabe einer Schmelztablette (75 mg Rimegepant oder an Rimegepant angepasstes Placebo). Das Placebo wurde jeweils an Rimegepant und Galcanezumab angepasst, sodass die Patient:innen nicht zwischen Verum und Placebo unterscheiden konnten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysesets Alle Analysen werden gemäß des ITT-Prinzips anhand der ITT-Population durchgeführt. Patient:innen wurden demnach gemäß ihrer zugeteilten Behandlung analysiert, unabhängig davon, ob sie diese Behandlung tatsächlich erhielten. Die ITT-Population enthält alle Patient:innen, die mindestens 1 Dosis beider Studieninterventionen erhielten (Injektion und Schmelztablette) und wird für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. Das SAS enthält alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und wird für die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Testhypothesen Ziel der primären Analyse ist die Überprüfung der Überlegenheit von Galcanezumab gegenüber Rimegepant in der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemessen in einer durchschnittlichen monatlichen Rate über die 3-monatige Behandlungsphase. Die folgenden Hypothesen werden einseitig getestet: $H_0: \pi_G \leq \pi_R$ $H_a: \pi_G > \pi_R$ Mit π_G und π_R = die wahre durchschnittliche monatliche 50% <i>Response-Rate</i> über die 3-monatige Behandlungsphase für Galcanezumab bzw. Rimegepant Für kontinuierliche sekundäre Analysen galten mit μ_G und μ_R = die wahren mittleren Reduktionen von <i>Baseline</i> für Galcanezumab bzw. Rimegepant die folgenden Hypothesen für die zweiseitige Testung: $H_0: \mu_G \leq \mu_R$ $H_a: \mu_G > \mu_R$ Das Signifikanzniveau liegt bei 5 %, zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle sollen berechnet werden. Fehlende Daten - Für Analysen von wiederholten Messzeitpunkten wurden die Modellparameter mittels der <i>Restricted Likelihood Estimation</i> anhand der beobachteten Daten geschätzt. - Für die Analyse der Migräneattacken wurde die LOCF-Methode verwendet um die fehlenden Daten aus den ePRO-Diary zu imputieren. - Es wurde eine Unabhängigkeit fehlender Werte vom Vorliegen eines Migränekopfschmerztages angenommen. - Zur Berücksichtigung fehlender Werte wurden die erfassten monatlichen Migränekopfschmerztage mit dem Faktor $\frac{30}{x}$ multipliziert, wobei x die Anzahl der Tage mit vorliegenden Werten darstellt. Korrektur für das multiple Testen - Die statistischen Vergleiche der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte werden in hierarchischer Abfolge durchgeführt. Statistisch signifikante Ergebnisse für die zuerst durchgeführten Analysen werden benötigt, um die darauffolgenden Vergleiche anzustoßen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Das potenzielle Auftreten des Fehlers erster Art aufgrund von multiplen Vergleichen wird durch das <i>Sequential Gating</i>-Verfahren kontrolliert. Analyse des primären Endpunkts <u>Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um $\geq 50\%$ im Vergleich zu <i>Baseline</i></u> Analyse des Ansprechens während der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase: - Berechnung der prozentualen Reduktion der Migränekopfschmerzstage im Vergleich zu <i>Baseline</i> innerhalb von 30-tägigen Perioden anhand folgender Formel: $-1 \times \frac{100 \times (MHD \text{ in Monat } Y - MHD \text{ in der Baselineperiode})}{MHD \text{ in der Baselineperiode}}$ - Einschluss aller verfügbaren erfassten Migränedaten eines Monats sofern die <i>Baseline</i>-Werte der monatlichen Migränekopfschmerzstage verfügbar waren über die 3-monatige Behandlungsphase, - Ein 50%ige <i>Response</i>-Rate bedeutet ein Erreichen von einer Reduktion der Gesamtzahl der Migränekopfschmerzstage innerhalb einer Periode im Vergleich zur <i>Baseline</i> von 50% oder mehr. - Auswertung des binären Endpunkts mit wiederholten Messzeitpunkten erfolgt mittels eines GLIMMIX als pseudo-likelihood-basierte Analyse. - Das GLIMMIX-Verfahren umfasst die festen, kategorialen Effekte Monat, Behandlung und die Interaktion zwischen Behandlung und Monat sowie den Wert der monatlichen Migränekopfschmerzstage zu <i>Baseline</i> als kontinuierliche, feste Kovariate. - Für die Analyse wurde die binäre Verteilung und Logit-Funktion verwendet. - Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur zur Modellierung der <i>Within-Participant-Errors</i> wurde angenommen. - Die Newton-Raphson-Methode mit <i>Ridging</i> wird zur nichtlinearen Optimierung verwendet. - Die Kenward-Roger-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade der Nenner verwendet. - Falls das Modell nicht konvergiert, wird eine Kovarianzmatrix der Kovarianzparameter angewandt. Analyse der sekundären Endpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Reduktion von ≥ 75 % und Reduktion von 100 % der monatlichen Migränekopfschmerzstage im Vergleich zur <i>Baseline</i></u> - Die Analyse erfolgte analog zu der Analyse des primären Endpunkts. <u>Endpunkte mit wiederholten Messzeitpunkten (kontinuierliche Analyse)</u> - Die Auswertung erfolgte mittels eines auf dem REML-Prinzip basierenden MMRM. - Das Modell umfasste die festen, kategorialen Effekte Monat, Behandlung und die Interaktion zwischen Behandlung und Monat sowie den Wert der monatlichen Migränekopfschmerzstage zu <i>Baseline</i> und die Interaktion zwischen <i>Baseline</i> und Monat als kontinuierliche, feste Kovariate. - Die Kenward-Roger-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade der Nenner verwendet. - Falls das Modell nicht konvergiert, wird eine Kovarianzmatrix der Kovarianzparameter angewandt. <u>Endpunkte ohne wiederholte Messzeitpunkte</u> - Die Auswertung erfolgte mittels ANCOVA. - Das Modell umfasste den Haupteffekt der Behandlung und <i>Baseline</i> als kontinuierliche, feste Kovariate. - Für die statistischen Vergleiche werden Quersummen vom Typ III für die LS-Mittelwerte verwendet. Für die wiederholte binäre Wirksamkeitsmessung, mit dem Ziel den Anteil der Patient:innen mit 50 % Ansprechen während der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase zu bewerten, wird der Endpunkt für den Vergleich von Galcanezumab mit Rimegepant als Haupteffekt der Behandlung aus der kategorialen MMRM-Analyse geschätzt, bei der die <i>Response</i>-Rate in Monat 1, Monat 2 und Monat 3 analysiert wird. Für die kontinuierliche Wirksamkeitsmessung, mit dem Ziel der Ermittlung der mittleren Änderung während der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase, wird der Endpunkt für den Vergleich von Galcanezumab mit Rimegepant als Haupteffekt der Behandlung aus der MMRM-Analyse geschätzt, bei der der mittlere Behandlungseffekt über Monat 1, Monat 2 und Monat 3 hinweg analysiert wird.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen^b <u>Primärer Endpunkt</u> - Analyse des primären Endpunkts unter Ausschluss der Daten der Patient:innen, die die Studienbehandlung abgebrochen haben. Für diese Patient:innen wurden alle erfassten Daten 30 Tage nach der letzten Injektion oder 1 Tag nach der letzten oralen Einnahme (je nachdem, welches dieser Kriterien früher eintritt) aus der Analyse ausgeschlossen. - Analyse des primären Endpunkts unter Einbezug der Patient:innen, die aufgrund von fehlender Wirksamkeit oder Verträglichkeit die Studie abgebrochen haben oder zu einer anderen präventiven Behandlungsmethode aufgrund von fehlendem Ansprechen wechselten. - Analyse des primären Endpunkts unter Einbezug von Migränekopfschmerztagen an denen die Patient:innen akute Medikation einnahmen, unabhängig ob die Kopfschmerzen die Definition der Kopfschmerzen als Migränekopfschmerzen erfüllten. In dieser Analyse wurde jeder Tag, an dem eine Akutmedikation eingenommen wurde, in die Auswertung aufgenommen und als Migränekopfschmerztag gewertet, unabhängig davon, ob Kopfschmerzen berichtet wurden oder nicht. - Analyse des primären Endpunkts unter abweichenden Annahmen für den Umgang mit fehlenden Werten. In dieser Analyse werden fehlende Werte systematisch vorhergesagt und ersetzt, unabhängig vom Grund des Fehlens der Werte.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	a) Galcanezumab: N = 287 Rimegepant: N = 293 b) Galcanezumab: N = 287 Rimegepant: N = 293 c) Galcanezumab: N = 269 Rimegepant: N = 284

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-3:)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Studienbeginn:</u> Dezember 2021 <u>Studienende:</u> Mai 2023 <u>Studienverlauf</u> - Studienphase I umfasste das <i>Screening</i> im Sinne einer klinischen Beurteilung der potenziellen Patient:innen und das Absetzen während der Studie nicht zugelassener Medikation. - Studienphase II beinhaltete die prospektive elektronischen Dokumentation der täglichen Kopfschmerzdaten durch die Patient:innen. - Studienphase III umfasste die randomisierte doppelblinde Behandlungsperiode, während welcher die tägliche elektronische Dokumentation der Kopfschmerzdaten durch die Patient:innen fortgeführt wurde. - Patient:innen verblieben bis zu 6 Monate in der Studie. <u>Dauer der Studienphasen:</u> <i>Screening</i>: 3-30 Tage - Prospektive <i>Baseline</i>-Phase: 30-40 Tage - Doppelblinde Behandlungsphase: 3 Monate - Evaluation der Endpunkte: Innerhalb der prospektiven <i>Baseline</i>-Phase und Behandlungsphase
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov, ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll sowie der		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zugehörige SAP und eine Publikation der Ergebnisse. Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden unvollständigen Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden. a: nach CONSORT 2010 b: Diese Analysen wurden im vorliegenden, öffentlich verfügbaren SAP der Studie CHALLENGE-MIG präspezifiziert, allerdings nicht in der zugehörigen Publikation der Ergebnisse der Studie CHALLENGE-MIG dargestellt. ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; BCRP: <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; CGRP: <i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>; CYP3A: Cytochrom P450 3A; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; EF: <i>Emotional Function</i>; EKG: Elektrokardiogramm; ePRO: <i>Electronic Patient-Reported Outcome</i>; g: Gramm; GLIMMIX: <i>Generalized Linear Mixed Model</i>; H₀: Nullhypothese; H_a: Alternativhypothese; ICHD-3: <i>International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition</i>; IHS: <i>International Headache Society</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; IWRS: <i>Interactive Web Response System</i>; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i>; LS: <i>Least Squares</i>; MDD: <i>Major Depressive Disorder</i>; mg: Milligramm; MIDAS: <i>Migraine Disability Assessment</i>; mIU/ml: Milli-internationale Einheiten pro Milliliter; MMRM: Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeat Measures</i>); ms: Millisekunden; MSQ: <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; P-gp: P-Glykoprotein; QTcF: Nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall (<i>QT Interval with Fridericia's Correction</i>); REML: <i>Restricted Maximum Likelihood</i>; RF-P: <i>Role Function - Preventative</i>; RF-R: <i>Role Function - Preventative</i>; SAC: Statistisches Analysecenter; SAP: Statistischer Analyseplan; SAS: <i>Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set)</i>; SUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; TBL: <i>Total Bilirubin</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i>; USA: <i>United States of America</i>; vs: Versus; z. B.: Zum Beispiel	

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

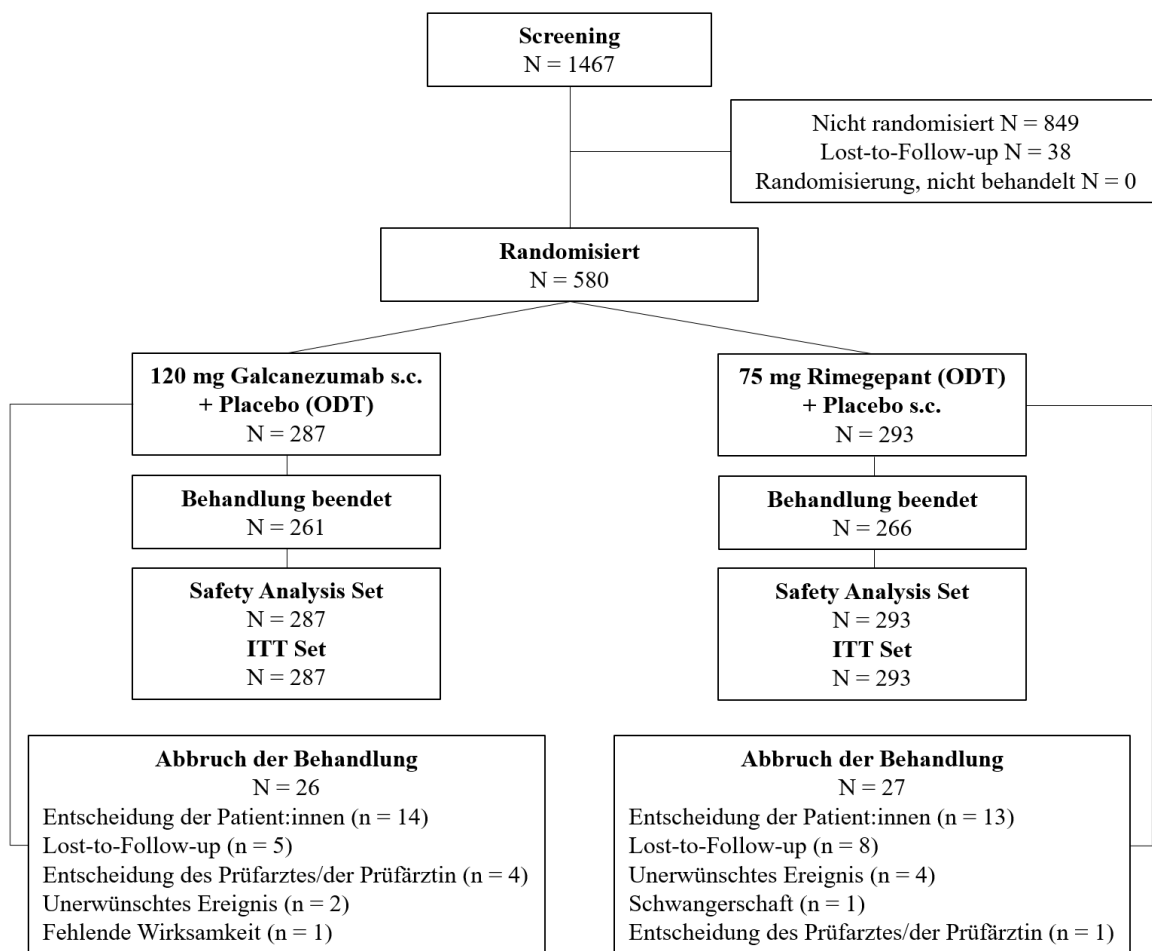


Abbildung 4-3: Flow-Chart der Studie CHALLENGE-MIG

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. Quellspezifische 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 4-51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHALLENGE-MIG

Studie: CHALLENGE-MIG

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie CHALLENGE-MIG vom 02.12.2022 (2)	CSP
Statistischer Analyseplan der Studie CHALLENGE-MIG vom 19.05.2023 (3)	SAP
Publikation der Studie CHALLENGE-MIG (4)	Schwedt et al.
Die Studie CHALLENGE-MIG, in der Rimegepant und Galcanezumab direkt verglichen wurden, wurde von Eli Lilly and Company gesponsort und durchgeführt. Pfizer liegen nur begrenzte, öffentlich zugängliche Informationen zu dieser Studie zur Darstellung im Rahmen dieses Dossiers vor. Dazu zählt der Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (9, 10), ein dort zur Verfügung gestelltes Studienprotokoll (11) sowie der zugehörige SAP (12) und eine Publikation der Ergebnisse (13). Aufgrund des Fehlens eines vollständigen Studienberichts und den daraus resultierenden limitierten Informationen kann eine Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben sowie eine nutzenbewertungskonforme Aufarbeitung der Ergebnisse im Rahmen dieses Dossiers nicht garantiert werden.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie CHALLENGE-MIG handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, Phase-IV-Studie (CSP, SAP, Schwedt et al.)

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CHALLENGE-MIG handelt es sich um eine doppelblind durchgeführte, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-IV-Studie (CSP, SAP, Schwedt et al.).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CHALLENGE-MIG handelt es sich um eine doppelblind durchgeführte, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-IV-Studie (CSP, SAP, Schwedt et al.).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, kann anhand der vorliegenden Dokumente nicht beurteilt werden. Da die Studie von Eli Lilly and Company durchgeführt wurde, liegt Pfizer kein vollständiger Studienbericht vor. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt daher anhand öffentlich verfügbarer Informationen zu der Studie CHALLENGE-MIG. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten Informationen nicht vollständig ausschließbar.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund des Fehlens eines detaillierten Studienberichts und der daraus resultierenden limitierten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekten als unklar eingeschätzt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CHALLENGE-MIG handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, doppel-Dummy und aktivkontrollierte Phase-IV-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines computerbasierten IWRS-Systems erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patient:innen und behandelnde Personen waren verblindet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten Informationen nicht vollständig ausschließbar. Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden und wird daher ebenfalls als unklar beurteilt. Das Verzerrungspotenzial für die Studie CHALLENGE-MIG wird daher zusammenfassend als unklar eingestuft (CSP, SAP, Schwedt et al.).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Krankheitssymptomatik****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik wurde im Rahmen der Erfassung der Migränekopfschmerztag und der Migräneintensität durch die Patient:innen im Rahmen des täglichen Ausfüllens des ePRO-Diary vorgenommen. Die Patient:innen waren in der Studie CHALLENGE-MIG verblindet (CSP, SAP, Schwedt et al.).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, kann anhand der vorliegenden Dokumente nicht beurteilt werden. Da die Studie von Eli Lilly and Company durchgeführt wurde, liegt Pfizer kein vollständiger Studienbericht vor. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt daher anhand öffentlich verfügbarer Informationen zu der Studie CHALLENGE-MIG. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten Informationen nicht vollständig ausschließbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

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

Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund des Fehlens eines detaillierten Studienberichts und der daraus resultierenden limitierten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten Informationen nicht vollständig ausschließbar. Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden und wird daher ebenfalls als unklar beurteilt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt daher als unklar eingestuft (CSP, SAP, Schwedt et al.).

Endpunkt: Krankheitsschwere (PGI-S)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Krankheitsschwere mittels PGI-S wurde durch die Patient:innen selbst vorgenommen. Die Patient:innen waren in der Studie CHALLENGE-MIG verblindet (CSP, SAP, Schwedt et al.).

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:

Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, kann anhand der vorliegenden Dokumente nicht beurteilt werden. Da die Studie von Eli Lilly and Company durchgeführt wurde, liegt Pfizer kein vollständiger Studienbericht vor. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt daher anhand öffentlich verfügbarer Informationen zu der Studie CHALLENGE-MIG. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten Informationen nicht vollständig ausschließbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

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

Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund des Fehlens eines detaillierten Studienberichts und der daraus resultierenden limitierten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten Informationen nicht vollständig ausschließbar. Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden und wird daher ebenfalls als unklar beurteilt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt daher als unklar eingestuft (CSP, SAP, Schwedt et al.).

Endpunkt: Krankheitsspezifische Lebensqualität (MIDAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität mittels MIDAS wurde durch die Patient:innen selbst vorgenommen. Die Patient:innen waren in der Studie CHALLENGE-MIG verblindet (CSP, SAP, Schwedt et al.).

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:

Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, kann anhand der vorliegenden Dokumente nicht beurteilt werden. Da die Studie von Eli Lilly and Company durchgeführt wurde, liegt Pfizer kein vollständiger Studienbericht vor. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt daher anhand öffentlich verfügbarer Informationen zu der Studie CHALLENGE-MIG. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten Informationen nicht vollständig abschließbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

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

Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund des Fehlens eines detaillierten Studienberichts und der daraus resultierenden limitierten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten Informationen nicht vollständig abschließbar. Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden und wird daher ebenfalls als unklar beurteilt.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als unklar eingestuft (CSP, SAP, Schwedt et al.).

Endpunkt: Krankheitsspezifische Lebensqualität (MSQ v2.1)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität mittels MSQ v2.1 wurde durch die Patient:innen selbst vorgenommen. Die Patient:innen waren in der Studie CHALLENGE-MIG verblindet (CSP, SAP, Schwedt et al.).

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:

Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, kann anhand der vorliegenden Dokumente nicht beurteilt werden. Da die Studie von Eli Lilly and Company durchgeführt wurde, liegt Pfizer kein vollständiger Studienbericht vor. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt daher anhand öffentlich verfügbarer Informationen zu der Studie CHALLENGE-MIG. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten Informationen nicht vollständig ausschließbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

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

Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund des Fehlens eines detaillierten Studienberichts und der daraus resultierenden limitierten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten Informationen nicht vollständig ausschließbar. Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden und wird daher ebenfalls als unklar beurteilt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt daher als unklar eingestuft (CSP, SAP, Schwedt et al.).

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CHALLENGE-MIG handelt es sich um eine doppelblinde Phase-IV-Studie, in der Patient:innen und behandelnde Personen verblindet waren. Unerwünschte Ereignisse wurden von Patient:innen und behandelnden Personen berichtet und erfasst (CSP, SAP, Schwedt et al.).

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:

Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, kann anhand der vorliegenden Dokumente nicht beurteilt werden. Da die Studie von Eli Lilly and Company durchgeführt wurde, liegt Pfizer kein vollständiger Studienbericht vor. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt daher anhand öffentlich verfügbarer Informationen zu der Studie CHALLENGE-MIG. Eine

ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten Informationen nicht vollständig ausschließbar.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

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

Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund des Fehlens eines detaillierten Studienberichts und der daraus resultierenden limitierten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Für die Analysen zur Verträglichkeit wurde das SAS herangezogen, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist aufgrund der limitierten Informationen nicht vollständig ausschließbar. Ob weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vorliegen, kann aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nicht bewertet werden und wird daher ebenfalls als unklar beurteilt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt daher als unklar eingestuft (CSP, SAP, Schwedt et al.).

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 Gruppeneinteilung 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:
