



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Fremanezumab

Vom 7. November 2019

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	21
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss	23
6.	Anhang.....	31
6.1	Veröffentlichung Im Bundesanzeiger	31
B.	Bewertungsverfahren	37
1.	Bewertungsgrundlagen.....	37
2.	Bewertungsentscheidung	37
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
2.2	Nutzenbewertung	37
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	37
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
2.2.4	Therapiekosten.....	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der Teva GmbH	45
5.2	Stellungnahme der AkdÄ.....	68
5.3	Stellungnahme Dr. Gendolla.....	92

5.4	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	100
5.5	Stellungnahme Professor Reuter und Professor Katsarava.....	107
5.6	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	111
5.7	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	120
5.8	Stellungnahme der ratiopharm GmbH	129
5.9	Stellungnahme der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.....	135
5.10	Stellungnahme der Pharm-Allergan GmbH.....	141
D.	Anlagen	151
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	151
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	163
3.	Addendi	164

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Fremanezumab ist der 15. Mai 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Mai 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in

5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Fremanezumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fremanezumab (Ajoovy®) gemäß Fachinformation

AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Valproinsäure² oder Clostridium botulinum Toxin Typ A³

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best Supportive Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

³ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Fremanezumab die Wirkstoffe Amitriptylin, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol und Topiramat, die Antikörper Erenumab und Galcanezumab sowie Clostridium botulinum Toxin Typ A für die Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen.

zu 2. Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Zur Prophylaxe der Migräne liegen zwei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Erenumab (Beschluss vom 2. Mai 2019) sowie Galcanezumab (Beschluss vom 19. September 2019) vor.

Mit Beschluss vom 16. September 2010 ist Valproinsäure zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zu Lasten der GKV verordnungsfähig (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist und keine Überlegenheit eines der genannten Wirkstoffe abgeleitet werden kann. Daher ist von den in Deutschland zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen kein Wirkstoff explizit als Therapiestandard in der Migräneprophylaxe hervorzuheben.

In Patientenpopulation a) sind unbehandelte Patienten erfasst und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie. Bei diesen Patienten wäre der Einsatz oder der Wechsel auf eine dieser Optionen sachgerecht: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin. Flunarizin ist laut Zulassung nur dann einzusetzen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat.

In der Gesamtschau werden für unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie jeweils als gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen erachtet.

In Patientenpopulation b) kommt für jene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, folgende Optionen infrage: Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A. Mit „Wirkstoffklasse“ ist hier eine pharmakologische Wirkstoffklasse gemeint. Somit sind Propranolol und Metoprolol als Betablocker unter einer Wirkstoffklasse zu subsumieren, nicht aber Topiramamat, Flunarizin oder Amitriptylin.

Clostridium botulinum Toxin Typ A ist nur für Patienten mit chronischer Migräne zugelassen und kommt darüber hinaus nur für einen eingeschränkten Patientenkreis infrage.

Mit Beschluss vom 16. September 2010 ist Valproinsäure zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zu Lasten der GKV verordnungsfähig (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten). Dabei soll Valproinsäure nur bei Erwachsenen mit Migräne, mit oder ohne Aura, eingesetzt werden, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.

Derzeit findet eine Überarbeitung der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL⁴ statt. Danach soll der Einsatz der Valproinsäure weiterhin erst dann erfolgen, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war. Dabei sind auch die neu zugelassenen Antikörper vor Einsatz von Valproinsäure zu berücksichtigen. Da diese aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht in der Versorgung etabliert sind, wurden diese zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Insgesamt kommen sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht regelhaft für alle Patienten infrage, sondern stellen für bestimmte Patienten eine Therapieoption dar.

⁴ siehe Beschluss vom 6. August 2019 zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Valproinsäure zur Migräneprophylaxe bei Erwachsene

Für den Fall, dass Patienten auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ist die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation c) Best Supportive Care (BSC). Insgesamt ist es angemessen, eine alleinige Behandlung mit BSC erst in Erwägung zu ziehen, wenn alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Mit Erenumab und Galcanezumab sind zwei weitere Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde weder für Erenumab, noch für Galcanezumab in den Patientenpopulationen a) und b) ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, während in Patientenpopulation c) sowohl für Erenumab, als auch für Galcanezumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet wurde. Da der Stellenwert der Antikörper aufgrund der erst kurzen Marktverfügbarkeit derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann und die Antikörper in der Versorgung noch nicht etabliert sind, stellen die Antikörper zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fremanezumab wie folgt bewertet:

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Zur Migräneprophylaxe bei unbehandelten erwachsenen Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, ist der Zusatznutzen für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung eingereichten, zulassungsbegründenden Studien HALO CM und HALO EM sind unabhängig von den vorgelegten Auswertungen für die Teilpopulation a nicht geeignet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zum Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten. Die in beiden Studien im Vergleichsarm durchgeführte Fortführung einer bestehenden, unzureichenden Therapie bzw. die alleinige Gabe von Placebo entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ist der Zusatznutzen für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab bei erwachsenen Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, wurde die Studie FOCUS vorgelegt. Bei der Studie FOCUS handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde RCT im Parallelgruppendesign zum Vergleich von Fremanezumab gegenüber Placebo über einen doppelblinden Zeitraum von 12 Wochen bei erwachsenen Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter chronischer oder episodischer Migräne. An die 12-wöchige doppelblinde Phase schloss sich eine 12-wöchige offene Studienphase an, in der alle Patienten Fremanezumab erhielten. Eingeschlossen wurden insgesamt 838 Patienten mit episodischer Migräne (EM) oder chronischer Migräne (CM) und einem Therapieversagen auf 2 bis 4 verschiedene Wirkstoffklassen der medikamentösen Migräneprophylaxe in den letzten 10 Jahren. Die eingeschlossenen Patienten mit EM mussten innerhalb der Run-in-Phase durchschnittlich ≥ 6 und < 15 Kopfschmerztage, davon ≥ 4 Migränetage, gehabt haben. Patienten mit CM mussten durchschnittlich ≥ 15 Kopfschmerztage innerhalb der Run-in-Phase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage. Die Patienten erhielten monatlich oder vierteljährlich Fremanezumab (in verschiedenen Behandlungsarmen) oder Placebo. Im Studienverlauf war in allen Studienarmen bei akuten Migräneattacken die Einnahme von Akutmedikationen bei Bedarf erlaubt. Insgesamt wurden 838 Patienten 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit Fremanezumab monatlich (N = 283; Dosierungsregime unterschiedlich für EM und CM), Fremanezumab vierteljährlich (N = 276; gleiches Dosierungsregime für EM und CM) oder Placebo (N = 279) zugeteilt.

Die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe bestand für alle Patienten der Studie aus einer Dosierung von 675 mg Fremanezumab. Bei der monatlichen Gabe unterschied sich das Dosierungsregime je nachdem, ob bei Patienten eine EM oder CM vorlag. Die Patienten mit EM erhielten insgesamt 3 Dosen mit je 225 mg Fremanezumab monatlich. Abweichend davon erhielten Patienten mit CM einmalig eine Anfangsdosis von 675 mg Fremanezumab und anschließend 2 weitere Dosen mit je 225 mg monatlich. Die in der Studie verabreichte Dosierung von Fremanezumab (225 mg monatlich oder 675 mg vierteljährlich) erfolgte für Patienten mit EM zulassungskonform entsprechend der Angaben laut Fachinformation. Die Fachinformation sieht für alle Patienten – unabhängig davon, ob eine episodische oder chronische Migräne vorliegt – entweder eine monatliche Dosierung von 225 mg oder eine vierteljährliche Dosierung von 675 mg Fremanezumab vor. Das bei Patienten mit CM in der Studie eingesetzte Dosierungsschema von Fremanezumab (initiale Gabe von 675 mg gefolgt von 2 weiteren 225 mg-Gaben) weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab. Laut Einschätzung der EMA sind die 2 Dosierungsschemata (mit und ohne Anfangsdosis von 675 mg bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne) in der vorliegenden Indikation vergleichbar. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das eingesetzte Dosierungsschema der Studie als angemessen erachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

In die Studie FOCUS wurden überwiegend Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen auf mindestens 2 der folgenden Vortherapien/Wirkstoffklassen eingeschlossen: Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramat), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Valproinsäure. Als Therapieversagen galt, wenn nach mindestens 3-monatiger Therapie zur Migräneprophylaxe mit stabiler Dosis keine klinisch bedeutsame Verbesserung eingetreten war, die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen werden musste oder die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung des Patienten war.

Die relevante Teilpopulation der Studie FOCUS für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst insgesamt 583 randomisierte Patienten (Fremanezumab N = 388 und Placebo N = 195).

In der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe (insbesondere bei mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung) sollen zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden, aber es kann nicht zwingend vorausgesetzt werden, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt.

Im Rahmen einer klinischen Studie kann die Behandlung mit BSC in Patientengruppe c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien bzw. Wirkstoffklassen (aus den folgenden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Die Behandlung mit BSC umfasst im Anwendungsgebiet Migräne medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Maßnahmen. Nicht-medikamentöse Therapien waren in der Studie nicht explizit erwähnt. Auch liegen keine dokumentierten Angaben zu den durchgeführten nicht-medikamentösen Therapien vor. Ungeachtet dessen war in der Studie FOCUS bei Bedarf Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken möglich; diese wurde patientenindividuell in einem elektronischen Patiententagebuch dokumentiert. Da eine Akuttherapie erlaubt und nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht ausgeschlossen waren, wird die Behandlung im Placeboarm der Studie als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC angesehen.

Insgesamt kann die mit der Stellungnahme vorgelegte Teilpopulation der Studie FOCUS als hinreichende Annäherung an Patientenpopulation c angesehen werden und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie FOCUS trat in den beiden Studienarmen kein Todesfall auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Symptomatik (Migränetage pro Monat)

In der Studie FOCUS war ein Migränetag jeweils definiert als ein Kalendertag, an dem ein Patient einen Migränekopfschmerz oder einen wahrscheinlichen Migränekopfschmerz oder die Einnahme migränespezifischer Kopfschmerzmedikamente (Triptane oder Ergot-Derivate) dokumentierte. Der Migränekopfschmerz wiederum war definiert als Kopfschmerz mit oder ohne Aura über einen Zeitraum von vier aufeinander folgenden Stunden, der zudem bezüglich Schmerzcharakteristika und Begleitsymptomatik den Kriterien der ICHD-3-Klassifikation entsprach.

Für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage pro Monat) werden Responderanalysen für eine Reduktion der Migränetage um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum, herangezogen.

Für die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Reduktion der Migränetage/Monat um 100% im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum, konnte zwischen Fremanezumab + BSC und Placebo + BSC nicht gezeigt werden.

Kopfschmerztag pro Monat

In der Studie FOCUS war ein Kopfschmerztag definiert als ein Kalendertag, an dem ein Patient ≥ 4 aufeinanderfolgende Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere hatte. Weiterhin

wurden Kopfschmerzen jeglicher Schwere und Dauer, die die Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten, als Kopfschmerztag dokumentiert. Für die Nutzenbewertung wird die Operationalisierung „Veränderung der Kopfschmerztag pro Monat“ im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum ergänzend herangezogen. Auswertungen zur Reduktion der Kopfschmerztag pro Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder um 100% im Vergleich zur Baselinephase liegen nicht vor. Des Weiteren liegen ausschließlich Analysen für Kopfschmerztag insgesamt vor, nicht aber differenziert nach Migränekopfschmerz, wahrscheinlicher Kopfschmerz und Nichtmigränekopfschmerz.

Für den Endpunkt „mittlere Veränderung der Kopfschmerztag pro Monat“ zeigt sich im Vergleich zu Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum von 12 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie FOCUS patientenberichtet mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L erfasst, auf welcher der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet hat. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die VAS des EQ-5D-5L wird in der Kategorie Morbidität für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Für die mittlere Veränderung der VAS zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline zeigt sich in der Studie FOCUS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die klinische Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Demzufolge lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache)

Bei dem Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-Headache) handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung primär gesundheitsökonomischer Aspekte in Bezug auf die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage. Der Fragebogen umfasst 6 Fragen, die die Arbeitsproduktivität insgesamt und die Einschränkung täglicher Aktivitäten abdecken, und kann an eine spezifische Erkrankung angepasst werden. Auf Basis der Fragen werden Scores berechnet, die die prozentuale Beeinträchtigung durch Kopfschmerz angeben: Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (Absentismus), Beeinträchtigung durch Kopfschmerz bei der Arbeit (Präsentismus), Beeinträchtigung der Arbeit durch Kopfschmerz (Absentismus + Präsentismus) und Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch Kopfschmerz. In die Auswertungen zu Absentismus, Präsentismus sowie Beeinträchtigung der Arbeit durch Kopfschmerz gehen nur Werte von Patienten ein, die sich zu Studienbeginn in einem Arbeitsverhältnis befanden.

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen für den Absentismus und Präsentismus des WPAI Headache nicht berücksichtigt. Der G-BA hat eine Neubewertung des Stellenwertes des Endpunktes für die frühe Nutzenbewertung vorgenommen, da es sich bei dem WPAI überwiegend um ein Messinstrument zur Erfassung gesundheitsökonomischer

Aspekte handelt. Die Eignung des Absentismus und Präsentismus für die Nutzenbewertung kann auch vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden Dossierbewertung des IQWiG nicht mehr als gegeben angesehen werden. Die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch Kopfschmerz (Frage 6) adressiert einen patientenrelevanten Aspekt. Auf die Darstellung wird in dieser Nutzenbewertung jedoch verzichtet, da dieser Aspekt hinreichend mit dem HIT-6 berücksichtigt wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)

Die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz wurde in der Studie FOCUS mithilfe des Instruments Headache Impact Test-6 (HIT-6) erhoben. Hierbei handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der mit Kopfschmerz verbundenen Beeinträchtigung eines Patienten innerhalb des vergangenen Monats. Hierbei wird die Ausprägung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz anhand einer Likert-Skala erhoben; je nach Antwort werden die Fragen (mit 6, 8, 10, 11 oder 13 Punkten) gewichtet und ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 36 und 78 annehmen kann. Höhere Werte entsprechen hierbei einer Verschlechterung der allgemeinen Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz.

Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) werden die Mittelwertdifferenzen herangezogen. Es zeigt sich zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse wird jeweils die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall der SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Dies wird als klinisch relevanter Effekt interpretiert.

Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie FOCUS mit dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL) erhoben, welcher den Einfluss der Migräne auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb der vergangenen 4 Wochen misst und sich aus drei Domänen zusammensetzt: Domänen Einschränkung der Rollenfunktion (RFR; 7 Items), Verhinderung der Rollenfunktion (RP; 4 Items) und Emotionale Verfassung (EF; 3 Items). Die RFR-Domäne fragt das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung von Alltagsaktivitäten, der Arbeit, im Umgang mit Familie und Freunden sowie hinsichtlich der Konzentrationsfähigkeit und der Energie ab. Die RP-Domäne gibt Auskunft über das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung hinsichtlich der Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Alltagsaktivitäten sowie Arbeitsverrichtung. In der EF-Domäne wird der Einfluss der Migräne auf das psychische Befinden des Patienten erfasst. Die Ausprägungen werden anhand einer Likert-Skala erhoben. Ein höherer Wert entspricht einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Rahmen der Nutzenbewertung Responderanalysen vor. Da die Responseschwellenwerte nicht präspezifiziert waren, werden zur Bewertung des Zusatznutzens für alle drei Domänen jeweils die präspezifizierten Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Für den Endpunkt werden die Mittelwertdifferenzen jeweils in Verbindung mit der SMD in Form von Hedges' g herangezogen. Für alle drei Domänen des MSQoL (Einschränkung der

Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung) zeigt sich jeweils zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Zudem liegt das 95 %-KI der SMD für die beiden Domänen Einschränkung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Für die Domäne Verhinderung der Rollenfunktion liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Demzufolge lässt sich für die MSQoL-Domäne Verhinderung der Rollenfunktion nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte zu Woche 12 jeweils klinisch relevant sind, während für die beiden anderen MSQoL-Domänen Einschränkung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung zu Woche 12 jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Effekt vorhanden ist.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich zu Woche 12 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Fremanezumab + BSC und Placebo + BSC.

Spezifische UEs

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in den nachgereichten Unterlagen für die relevante Teilpopulation lediglich Daten zu UEs auf der Ebene der Systemorganklassen (SOC) vorgelegt. Angaben zu bevorzugten Begriffen (PT) liegen nicht vor. Auf dieser Datenbasis ist eine Auswahl von spezifischen UEs nicht möglich. Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse zu spezifischen UEs die Ergebnisse zu Nebenwirkungen und auch die Gesamtbewertung zum Zusatznutzen nicht infrage stellen. Insgesamt liegen bei Gesamtraten der Endpunkte zu Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Die UEs sind in der Studie FOCUS bei etwa der Hälfte der eingeschlossenen Patienten aufgetreten.

Gesamtbewertung

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegen für Fremanezumab die Ergebnisse der Studie FOCUS zu Woche 12 vor.

Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Endpunkte „Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ “ jeweils statistisch signifikante und im Ausmaß beträchtliche Vorteile zugunsten einer Therapie mit Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in dem ergänzend dargestellten Endpunkt „mittlere Veränderung der Kopfschmerztag pro Monat“ wider.

In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich zu Woche 12 für zwei der drei Domänen des MSQoL jeweils statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Zudem lässt sich im Endpunkt „allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz“ zu Woche 12 ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC ableiten.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC keine Vor- oder Nachteile zu Woche 12 ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Studie zu Woche 12 ausschließlich positive Effekte, denen keine negativen Ergebnisse aus anderen Kategorien gegenüberstehen.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie FOCUS. Aus dieser Studie war der Teil der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, der aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation c erfüllte.

Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie FOCUS auf Studienebene als niedrig eingestuft. Während das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Endpunkte Gesamtmortalität, allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) sowie schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft wird, wird dieses für die Endpunkte Symptomatik (Migränetage/Monat sowie ergänzend dargestellt Kopfschmerztage/Monat) als hoch angesehen. Der Endpunkt Symptomatik wurde aus den täglichen Eintragungen im elektronischen Tagebuch ermittelt. Aufgrund fehlender Informationen bleibt unklar, wie vollständig diese Eintragungen in das elektronische Tagebuch waren. Die monatlichen Migränetage wurden entsprechend des Anteils der Migränetage unter den dokumentierten Tagen auf den Gesamtzeitraum umgelegt. Sofern an vielen Tagen keine Dokumentation erfolgte, kann das zu einer bedeutsamen Verzerrung bei der Berechnung der monatlichen Migränetage führen. Auch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Informationen des pharmazeutischen Unternehmers lieferten keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Umfangs der fehlenden Eintragungen im elektronischen Tagebuch.

Zudem verbleiben Unklarheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Auf Basis des Stellungnahmeverfahrens sowie unter Berücksichtigung der Aussagen der medizinischen Fachgesellschaften kann nicht davon ausgegangen werden, dass in der deutschen Versorgungspraxis Patienten bereits nach 2 Vortherapien als therapieresistent oder insgesamt nicht mehr behandelbar gelten. Vielmehr

erhalten diese Patienten häufig noch weitere Arzneimitteltherapien zur Prophylaxe der Migräne. Es bleibt demnach unklar, inwiefern die ausgewerteten Patienten tatsächlich diejenigen Patienten repräsentieren, für die keine weiteren medikamentösen Therapien mehr in Frage kommen und daher Best Supportive Care als zweckmäßig angesehen werden kann. Es ist daher davon auszugehen, dass zumindest ein Teil der Patienten noch für eine weitere Therapie mit mindestens einem der genannten Wirkstoffe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) in Frage gekommen wäre. Es ist jedoch unklar, wie groß dieser Anteil ist. Somit bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungsalltag.

In der Gesamtschau erfolgt vor diesem Hintergrund eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Ajovy® mit dem Wirkstoff Fremanezumab.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind
- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen
- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vor. Die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung eingereichten, zulassungsbegründenden Studien HALO CM und HALO EM sind nicht geeignet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zum Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten. Die in beiden Studien im Vergleichsarm durchgeführte Fortführung einer bestehenden, unzureichenden Therapie bzw. die alleinige Gabe von Placebo entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Gesamtschau ist für unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation

nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, der Zusatznutzen für Fremanezumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Valproinsäure² oder Clostridium botulinum Toxin Typ A³ bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, der Zusatznutzen für Fremanezumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe c)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt-vergleichenden RCT FOCUS (episodische und chronische Migräne) über einen doppelblinden Zeitraum von 12 Wochen vor.

Zu Woche 12 lässt sich in der Kategorie Morbidität für die Endpunkte „Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ “ jeweils ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC ableiten. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in dem ergänzend dargestellten Endpunkt „mittlere Veränderung der Kopfschmerztage pro Monat“⁴ wider. In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich zu Woche 12 für zwei der drei Domänen des MSQoL sowie für die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, während sich in der Kategorie der Nebenwirkungen wie auch in der Gesamtmortalität zu Woche 12 zwischen Fremanezumab + BSC und Placebo + BSC keine Unterschiede ergeben.

In der Gesamtschau wird zur Migräneprophylaxe für erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Basierend auf den Einschätzungen des IQWiG-Addendums vom 3. September 2019⁵ werden für alle Patientengruppen, die in den in den vorangegangenen Beschlüssen in der Indikation⁶ hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde

⁵ 2. Addendum des IQWiG (G19-14) zum Beschluss von Galcanezumab vom 19. September 2019

⁶ Beschluss zu Erenumab vom 2. Mai 2019, geändert am 19. September 2019; Beschluss zu Galcanezumab vom 19. September 2019

gelegt. Die Patientenzahlen sind je Patientenpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Auch die Zuordnung der Anteile der Patienten an den Teilpopulationen a) bis c) auf Basis von Routinedaten führt zu Unsicherheiten. Des Weiteren verbleiben aufgrund der gewählten Methodik zur Abschätzung der Zuwachsrates für alle Patientengruppen Unsicherheiten bei den Obergrenzen der abgebildeten Spannen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ajovy® (Wirkstoff: Fremanezumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. September 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fremanezumab soll durch in der Diagnose und Therapie von Patienten mit Migräne erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Oktober 2019).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Hiervon abweichend werden für Flunarizin die Kosten für 6 Monate abgebildet, da die Fachinformation die Einnahme von Flunarizin unabhängig vom Ansprechen auf maximal 6 Monate begrenzt. Dies steht einer Wiederaufnahme einer Flunarizin-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt nicht entgegen. Die Anfangsdosis Flunarizin beträgt laut Fachinformation für Patienten über 65 Jahren 5 mg einmal täglich und für Patienten unter 65 Jahren 10 mg einmal täglich. Die Anfangsdosis sollte nicht länger als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als zwei Monate) gegeben werden. Für die Erhaltungsdosis sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem Flunarizin entweder nur jeden zweiten Tag oder an 5 aufeinander folgenden Tagen gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen eingenommen wird. Für die Therapiekosten von Flunarizin wird unter Berücksichtigung der Angaben eine Spanne abgebildet; die Untergrenze der Spanne ergibt sich aus der Initialdosis 5 mg einmal täglich, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeden zweiten Tag, während sich die Obergrenze der Spanne aus 10 mg täglich unter Berücksichtigung einer Erhaltungsdosis 5 Tage Flunarizin gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen berechnet. Die Behandlung mit Flunarizin sollte spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden. Für die Berechnung werden nur 6 Monate Therapiedauer herangezogen. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fremanezumab	kontinuierlich, 1 x monatlich oder alle 3 Monate	4 - 12	1	4 - 12
Best Supportive Care (Patientenpopulation c)	keine Angaben möglich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Amitriptylin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Flunarizin	bis zu 6 Monate	121 - 146	1	121 - 146
Metoprolol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Propranolol	kontinuierlich, 2 - 3 täglich	365	1	365
Topiramate	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Clostridium botulinum Toxin Typ A ³	kontinuierlich, alle 12 Wochen	4,3	1	4,3 ⁷
Valproinsäure ²	kontinuierlich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
Best Supportive Care	keine Angaben möglich			

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

⁷ Angabe hier gerundet. Die weitere Berechnung der Kosten erfolgte mit ungerundetem Wert.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fremanezumab	225 mg	225 mg	1 x 225 mg	12	12 x 225 mg
	oder				
	675 mg	675 mg	3 x 225 mg	4	12 x 225 mg
Best Supportive Care (Patientenpopulation c)	keine Angaben möglich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Amitriptylin	25 mg - 75 mg	25 mg - 75 mg	1 x 25 mg - 1 x 75 mg	365	365 x 25 mg - 365 x 75 mg
Flunarizin	5 mg - 10 mg	5 mg - 10 mg	1 x 5 mg - 1 x 10 mg	121 - 146	121 x 5 mg - 146 x 10 mg
Metoprolol	100 mg - 200 mg	100 mg - 200 mg	100 mg - 200 mg	365	365 x 100 mg - 365 x 200 mg
Propranolol	40 mg	80 mg - 120 mg	2 x 40 mg - 3 x 40 mg	365	730 x 40 mg - 1095 x 40 mg
Topiramate	50 mg	100 mg	2 x 50 mg	365	730 x 50 mg
Patientenpopulation b)					
Clostridium botulinum Toxin Typ A ³	155 - 195 Einheiten	155 - 195 Einheiten	2 x 100 Einheiten	4,3 ⁴	8,6 x 100 Einheiten
Valproinsäure ²	500 mg ⁸ - 1500 mg	500 mg - 1500 mg	1 x 500 mg - 3 x 500 mg	365	365 x 500 mg - 1095 x 500 mg
Patientenpopulation c)					
Best Supportive Care	keine Angaben möglich				

⁸ Dosierung entsprechend: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) – V. Valproinsäure

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fremanezumab	3 ILO	2.027,36 €	1,77 €	112,51 €	1.913,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Amitriptylin 25 mg ⁹	100 FTA	18,27 €	1,77 €	0,58 €	15,92 €
Amitriptylin 75 mg ⁹	100 TAB	31,62 €	1,77 €	1,63 €	28,22 €
Flunarizin 5 mg ⁹	100 HKP	32,49 €	1,77 €	1,70 €	29,02 €
Flunarizin 5 mg ⁹	50 HKP	22,36 €	1,77 €	0,90 €	19,69 €
Flunarizin 10 mg ⁹	100 HKP	52,32 €	1,77 €	3,27 €	47,28 €
Flunarizin 10 mg ⁹	50 HKP	33,07 €	1,77 €	1,75 €	29,55 €
Metoprolol 100 mg ⁹	100 TAB	13,77 €	1,77 €	0,22 €	11,78 €
Metoprolol 200 mg ⁹	100 TAB	19,17 €	1,77 €	0,65 €	16,75 €
Propranolol ⁹	100 TAB	19,16 €	1,77 €	0,65 €	16,74 €
Topiramal ⁹	200 FTA	83,34 €	1,77 €	5,72 €	75,85 €
Patientenpopulation b)					
Clostridium botulinum Toxin Typ A	3 x 100 Einheiten	1.220,07 €	1,77 €	66,94 €	1.151,36 €
Valproinsäure 500 mg ⁸	200 FTA	44,80 €	1,77 €	2,67 €	40,36 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tab: 15. Oktober 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden

⁹ Festbetrag

Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Mai 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 14. Mai 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fremanezumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Mai 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Fremanezumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 24. September 2019 statt.

Mit Schreiben vom 24. September 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 18. Oktober 2019 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Oktober 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. November 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. September 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. Oktober 2019 15. Oktober 2019 22. Oktober 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. November 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a
SGB V Fremanezumab**

Vom 7. November 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. November 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Oktober 2019 (BAnz AT 20.11.2019 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fremanezumab wie folgt ergänzt:**

Fremanezumab

Beschluss vom: 7. November 2019
In Kraft getreten am: 7. November 2019
BAnz AT 05.12.2019 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. März 2019):

AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

¹ Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

² Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber Best Supportive Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Ergebnisse der RCT FOCUS³: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC zu Woche 12

Studie FOCUS Endpunktkategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC		Placebo + BSC		Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC RR [95%-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	388	0 (0)	195	0 (0)	---

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-44) und dem Addendum (A19-82) sofern nicht anders indiziert.

Studie FOCUS Endpunktkategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC		Placebo + BSC		Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a
Morbidität					
Symptomatik					
Migränetage/Monat^b					
Reduktion um ≥ 50 %	388	144 (37)	195	19 (10)	3,82 [2,44; 5,97]; < 0,001
Reduktion um ≥ 75 %	388	46 (12)	195	5 (3)	4,64 [1,87; 11,48]; < 0,001
Reduktion um 100 %	388	4 (1)	195	0 (0)	4,54 [0,25; 83,91]; 0,161

Studie FOCUS Endpunkt- kategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC			Placebo + BSC			Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende (SD)	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Kopfschmerztage/ Monat ^c (Reduktion um ≥ 50 %, ergänzend dargestellt)	Es liegen keine Daten vor.						
Kopfschmerztage/ Monat, jegliche Schwere ^e (ergänzend dargestellt)	388	14,2 (5,8)	-4,72 (4,59)	195	14,2 (6,1)	-1,28 (4,19)	-3,47 [-4,32; -2,62]; < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	388	69,6 (21,2)	6,28 (20,14)	195	70,1 (20,1)	1,72 (17,6)	4,22 [1,28; 7,17]; 0,005 Hedges' g: 0,24 [0,06; 0,41]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz	388	64,2 (4,4)	-6,43 (7,16)	195	64,0 (5,2)	-2,96 (6,18)	-3,37 [-4,45; -2,30]; < 0,001 Hedges' g:

Studie FOCUS Endpunkt- kategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC			Placebo + BSC			Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende (SD)	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
(HIT-6) ^g							-0,57 [-0,74; -0,39]
Migraine-Specific Quality of Life (MSQoL)^h							
Einschränkung der Rollenfunktion	388	47,6 (17,4)	18,33 (20,44)	195	47,6 (19,0)	9,74 (17,15)	9,06 [5,77; 12,35]; < 0,001 Hedges' g: 0,44 [0,27; 0,62]
Verhinderung der Rollenfunktion	388	63,2 (20,4)	14,51 (18,52)	195	64,2 (21,0)	8,56 (17,35)	5,81 [2,82; 8,80]; < 0,001 Hedges' g: 0,33 [0,16; 0,50]
Emotionale Verfassung	388	60,6 (23,9)	16,55 (22,6)	195	60,6 (25,3)	8,1 (21,88)	9,14 [5,52; 12,77]; < 0,001 Hedges' g: 0,38 [0,204; 0,55]

Studie FOCUS Endpunktkategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC		Placebo + BSC		Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	388 ⁱ	208 (53,61 i)	195	101 (52)	–
SUE	388 ⁱ	4 (1 i)	195	3 (1)	0,67 [0,15; 2,96]; 0,625
Abbruch wegen UE	388 ⁱ	3 (0,8 i)	195	2 (1)	0,75 [0,13; 4,47]; 0,829

a: eigene Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994).

b: definiert als ein Kalendertag, an dem ein Patient einen Migränekopfschmerz oder einen wahrscheinlichen Migränekopfschmerz an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden oder Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten dokumentierte.

c: definiert als Kalendertag, an dem an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auftraten oder die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten notwendig war (dokumentiert im elektronischen Tagebuch).

d: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

e: definiert als Kalendertag, an dem an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auftraten oder die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten notwendig war (dokumentiert im elektronischen Tagebuch).

f: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Fremanezumab.

g: höhere Werte bedeuten eine Verschlechterung der allgemeinen Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet ein Vorteil für Fremanezumab.

h: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Fremanezumab.

i: fehlerhafte Angabe in den eingereichten Unterlagen, eigene Berechnung des IQWiG.

BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HIT-6: Headache Impact Test-6; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

ca. 1.428.000 – 1.445.000 Patienten

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

ca. 1.400 – 11.000 Patienten

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

ca. 14.000 – 15.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ajovy® (Wirkstoff: Fremanezumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. September 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fremanezumab soll durch in der Diagnose und Therapie von Patienten mit Migräne erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fremanezumab	7.652,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amitriptylin	58,11 € - 103,00 €
Flunarizin	48,71 € - 76,83 € ⁴
Metoprolol	43,00 € - 61,14 €
Propranolol	122,20 € - 183,30 €
Topiramamat	276,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2019)

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fremanezumab	7.652,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Clostridium botulinum Toxin Typ A ³	3.326,15 €
Valproinsäure ²	73,66 € - 220,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2019)

⁴ Entsprechend der Angaben der Fachinformation wird für Flunarizin eine begrenzte Behandlungsdauer von sechs Monaten zugrunde gelegt. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fremanezumab	7.652,32 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Oktober 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. November 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Fremanezumab**

Vom 7. November 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. November 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Oktober 2019 (BAnz AT 20.11.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fremanezumab wie folgt ergänzt:

Fremanezumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. März 2019):

AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber Best Supportive Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

¹ Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

² Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.



- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen
Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.
- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Ergebnisse der RCT FOCUS³: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC zu Woche 12

Studie FOCUS Endpunktkategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC		Placebo + BSC		Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC RR [95%-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	388	0 (0)	195	0 (0)	-
Morbidität					
Symptomatik					
Migränetage/Monat^d					
Reduktion um ≥ 50 %	388	144 (37)	195	19 (10)	3,82 [2,44; 5,97]; < 0,001
Reduktion um ≥ 75 %	388	46 (12)	195	5 (3)	4,64 [1,87; 11,48]; < 0,001
Reduktion um 100 %	388	4 (1)	195	0 (0)	4,54 [0,25; 83,91]; 0,161

Studie FOCUS Endpunktkategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC			Placebo + BSC			Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Kopfschmerztage/Monat ^c (Reduktion um ≥ 50 %, ergänzend dargestellt)	Es liegen keine Daten vor.						
Kopfschmerztage/Monat, jegliche Schwere ^c (ergänzend dargestellt)	388	14,2 (5,8)	-4,72 (4,59)	195	14,2 (6,1)	-1,28 (4,19)	-3,47 [-4,32; -2,62]; < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	388	69,6 (21,2)	6,28 (20,14)	195	70,1 (20,1)	1,72 (17,6)	4,22 [1,28; 7,17]; 0,005 Hedges' g: 0,24 [0,06; 0,41]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) ^g	388	64,2 (4,4)	-6,43 (7,16)	195	64,0 (5,2)	-2,96 (6,18)	-3,37 [-4,45; -2,30]; < 0,001 Hedges' g: -0,57 [-0,74; -0,39]
Migraine-Specific Quality of Life (MSQoL)^h							
Einschränkung der Rollenfunktion	388	47,6 (17,4)	18,33 (20,44)	195	47,6 (19,0)	9,74 (17,15)	9,06 [5,77; 12,35]; < 0,001 Hedges' g: 0,44 [0,27; 0,62]

^a Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-44) und dem Addendum (A19-82) sofern nicht anders indiziert.



Studie FOCUS Endpunktkategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC			Placebo + BSC			Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Verhinderung der Rollenfunktion	388	63,2 (20,4)	14,51 (18,52)	195	64,2 (21,0)	8,56 (17,35)	5,81 [2,82; 8,80]; < 0,001 Hedges' g: 0,33 [0,16; 0,50]
Emotionale Verfassung	388	60,6 (23,9)	16,55 (22,6)	195	60,6 (25,3)	8,1 (21,88)	9,14 [5,52; 12,77]; < 0,001 Hedges' g: 0,38 [0,204; 0,55]

Studie FOCUS Endpunktkategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC		Placebo + BSC		Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	388 ⁱ	208 (53,61 ^b)	195	101 (52)	–
SUE	388 ⁱ	4 (1 ^b)	195	3 (1)	0,67 [0,15; 2,96]; 0,625
Abbruch wegen UE	388 ⁱ	3 (0,8 ^b)	195	2 (1)	0,75 [0,13; 4,47]; 0,829

- a: eigene Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994).
b: definiert als ein Kalendertag, an dem ein Patient einen Migränekopfschmerz oder einen wahrscheinlichen Migränekopfschmerz an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden oder Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten dokumentierte.
c: definiert als Kalendertag, an dem an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auftraten oder die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten notwendig war (dokumentiert im elektronischen Tagebuch).
d: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
e: definiert als Kalendertag, an dem an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auftraten oder die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten notwendig war (dokumentiert im elektronischen Tagebuch).
f: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Fremanezumab.
g: höhere Werte bedeuten eine Verschlechterung der allgemeinen Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet ein Vorteil für Fremanezumab.
h: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Fremanezumab.
i: fehlerhafte Angabe in den eingereichten Unterlagen, eigene Berechnung des IQWiG.

BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HIT-6: Headache Impact Test-6; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind
ca. 1 428 000 bis 1 445 000 Patienten
b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen
ca. 1 400 bis 11 000 Patienten



- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiram, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

ca. 14 000 bis 15 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ajovy[®] (Wirkstoff: Fremanezumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. September 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fremanezumab soll durch in der Diagnose und Therapie von Patienten mit Migräne erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fremanezumab	7 652,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amitriptylin	58,11 € – 103,00 €
Flunarizin	48,71 € – 76,83 € ⁴
Metoprolol	43,00 € – 61,14 €
Propranolol	122,20 € – 183,30 €
Topiram	276,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2019)

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiram, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fremanezumab	7 652,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Clostridium botulinum Toxin Typ A ²	3 326,15 €
Valproinsäure ¹	73,66 € – 220,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2019)

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiram, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fremanezumab	7 652,32 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

⁴ Entsprechend der Angaben der Fachinformation wird für Flunarizin eine begrenzte Behandlungsdauer von sechs Monaten zugrunde gelegt. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA mit Wirkung vom 7. November 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Mai 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Fremanezumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 18. Oktober 2019 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fremanezumab - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fremanezumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fremanezumab
- **Handelsname:** Ajovy®
- **Therapeutisches Gebiet:** Migräne-Prophylaxe (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Teva GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-05-15-D-460)

Modul 1

(PDF 339,58 kB)

Modul 2

(PDF 162,88 kB)

Modul 3

(PDF 982,43 kB)

Modul 4

(PDF 19,56 MB)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(PDF 99,11 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,72 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Fremanezumab (Ajovy®)

AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/>

15.08.2019 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fremanezumab - Gemeinsamer Bundesausschuss

a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin (vier Wirkstoffklassen)

b) Erwachsene Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:

- Valproinsäure+ oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A*

c) Erwachsene Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:

- Best-Supportive-Care (BSC).

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

+entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

*entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne.

Stand der Information: Mai 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 431,66 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2019
 - Mündliche Anhörung: 24.09.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.09.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fremanezumab - 2019-05-15-D-460*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.09.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.09.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.09.2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Fremanezumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Teva GmbH	05.09.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	05.09.2019
Praxis Dr. med. Gendolla	04.09.2019
Lilly Deutschland GmbH	04.09.2019
Prof. Uwe Reuter/Prof. Zaza Katsarava (European Headache Federation)	05.09.2019
Novartis Pharma GmbH	05.09.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2019
ratiopharm GmbH	05.09.2019
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG)	05.09.2019
Pharm-Allergan GmbH	05.09.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Teva GmbH						
Caesar, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schneller, Fr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Diessel, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Glanemann, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Praxis Dr. Gendolla						
Gendolla, Fr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Schwerdtner, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Röhrig, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Uwe Reuter/Prof. Zaza Katsarava (European Headache Federation)						
Reuter, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Novartis Pharma GmbH						
Maier-Peuschel, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rauser, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
ratiopharm GmbH						
Surmund, Fr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Rath, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG)						
Jürgens, Hr. PD Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Pharm-Allergan GmbH						
Kirchmann, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Teva GmbH

Datum	05. September 2019
Stellungnahme zu	Fremanezumab/AJOVY®
Stellungnahme von	Teva GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Teva GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung und Zusammenfassung:</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 15.08.2019 die Dossierbewertung des IQWiG für Fremanezumab (AJOVY®) (IQWiG-Bericht Nr. 802, Auftrag: A19-44) veröffentlicht.</p> <p>Fremanezumab (AJOVY®) wurde von der European Medicines Agency (EMA) am 28.03.2019 für die Prophylaxe der Migräne bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zugelassen. Fremanezumab gehört zu der neuen Gruppe der sogenannten CGRP-(calcitonin gene-related peptide) Antikörper zum Einsatz in der Migräneprophylaxe. Als vollständig humanisierter monoklonaler IgG2-Antikörper bindet Fremanezumab direkt an das Neuropeptid CGRP. Die damit einhergehende Inhibition des CGRP-Signalweges, welcher wesentlich zur Pathogenese der Migräne beiträgt [1], führt zu einer Abnahme der monatlichen Migränetage von ca. 3 Tagen unter der Therapie und einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität (basierend auf Konfidenzintervall-Konzept, siehe vorgelegte Zusatzanalysen zu Population c).</p> <p>Im AMNOG-Dossier stellt Teva die Ergebnisse der zwei zulassungsrelevanten HALO-Studien (chronische und episodische Migräne [CM und EM]) und der nicht für die Zulassung relevanten, aber für den G-BA extra angefertigten und in einem frühen Beratungsgespräch am 15. Januar 2016 (2015-B-162) diskutierten FOCUS-Studie (CM und EM; Patienten mit 2 – 4 prophylaktischen Vortherapien) dar [2]. Im Zusammenhang mit der am 11.05.2017 stattgefundenen Beratung (2017-B-022) wurde das Study Design Concept der FOCUS-Studie vorgelegt und diskutiert [3]. Die beiden in</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Teva GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dieser Beratung diskutierten Anwendungsgebiete umfassten die Prophylaxe von Kopfschmerzen bei Erwachsenen mit chronischer oder episodischer Migräne, die auf 2 – 4 prophylaktische Behandlungen nur unzureichend angesprochen haben bzw. Prophylaxe von Kopfschmerzen bei Erwachsenen mit chronischer oder episodischer Migräne, die auf prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Der G-BA hat in seinem Beratungsgespräch vom 11.05.2017 eine Unterteilung der folgenden Patientengruppen nach erfolgten Vortherapien vorgenommen:</p> <p>a) Bei unbehandelten Patienten und bei Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie:</p> <p style="padding-left: 40px;">Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin</p> <p>b) Bei Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:</p> <p style="padding-left: 40px;">Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²</p> <p>c) Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:</p>	

¹ Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

² Entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne.

Stellungnehmer: Teva GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Best-Supportive-Care (BSC)</p> <p>Teva reicht mit dieser Stellungnahme neue Auswertungen zu Population c und Population a ein:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Teva reicht neue Daten zu Teilpopulation c der FOCUS-Studie ein, welche die Selektion auf Patienten mit fehlender Wirksamkeit und fehlender Verträglichkeit auf ≥ 2 Vortherapien der vier G-BA benannten Wirkstoffklassen (Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin) beinhalten [4; 5].2. Teva reicht neue Daten zu Teilpopulation a ein, welche Patienten vergleichen, die entweder eine Prophylaxe mit einer der vier G-BA benannten Wirkstoffklassen (Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin) erhalten, oder welche o.g. Therapie plus Fremanezumab bekommen. Die Analysen dienen der Darstellung des Zusatznutzens von Fremanezumab als Add-on-Therapie [6]. <p>Darüber hinaus nimmt Teva Stellung zu:</p> <ol style="list-style-type: none">3. Der Ableitung der Patientenzahlen. <p>Zu 1.: Die Betrachtung in der nachfolgenden Stellungnahme konzentriert sich insbesondere auf die Teilpopulation c.</p> <p>Entscheidendes Kriterium zur Aufnahme in die ursprünglich im Rahmen des Dossiers selektierte Teilpopulation c (mITTC) war entsprechend der Definition des G-BA aus dem Beratungsgespräch (11.05.2017) ein Versagen auf alle sechs unter a) und b) genannten Therapien (Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A). Da</p>	<p>Es wird auf die Kommentierung der genannten Aspekte auf den nächsten Seiten unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Teva GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in der FOCUS-Studie das Versagen auf 2 – 4 Vortherapien von sieben definierten Wirkstoffklassen (Propranolol, Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Candesartan, Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A) als Einschlusskriterium genutzt wurde, ist leicht nachvollziehbar, dass nur eine Teilpopulation der ITT-Population der FOCUS-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens seitens des G-BA herangezogen werden kann. Die Größe der Teilpopulation hängt dabei unmittelbar von den spezifischen Selektionskriterien für diese bewertungsrelevante Population ab. Teva wird in der vorliegenden Stellungnahme kurz darstellen, warum die Selektionskriterien für das eingereichte Dossier entsprechend der Vorgaben der G-BA Arzneimittel-Richtlinie gewählt wurden. Von weit größerer Bedeutung ist jedoch aus Sicht von Teva die umfangreiche neu ausgewertete Analyse mit den Selektionskriterien aus den anderen CGRP-Verfahren.</p> <p>Diese neue Zusatzauswertung dokumentiert den beträchtlichen Zusatznutzen für Fremanezumab, auch wenn das vom IQWiG genutzte Kriterium „Fehlende Wirksamkeit oder Unverträglichkeit auf ≥ 2 Vortherapien der 4 Wirkstoffklassen (Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin)“ auf die Patienten der FOCUS-Studie übertragen wird.</p> <p>Die Ergebnisse der neuen Analysen wurden analog zu den vom IQWiG in der Dossierbewertung im Galcanezumab-Verfahren angewendeten Kriterien berechnet, welche im Folgenden als modified intention to treat Population c-Galcanezumab (mITTc-G) benannt werden.</p> <p>Die neuen Selektionskriterien führen zu einer Studiengröße von 195 Patienten (Placebo + BSC) vs. 181 Patienten (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab) vs. 207 Patienten (monatliche Dosierung Fremanezumab). Durch die größeren Patientenzahlen werden die</p>	

Stellungnehmer: Teva GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse wesentlich robuster und Aussagen können mit höherer statistischer Wahrscheinlichkeit getroffen werden im Vergleich zu der ursprünglich eingereichten mITTc-Auswertung. Das Ausmaß des Zusatznutzens wäre basierend auf dem bekannten Konfidenzintervallkonzept als „erheblich“ einzuordnen, wobei Teva aufgrund der Persistenz der Erkrankung an sich für Fremanezumab einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.</p> <p>Teva bittet den G-BA um die Neubewertung auf Basis der neu eingereichten Auswertungen für die Teilpopulation c (mITTc-G), sowie um die Berücksichtigung und Anerkennung der Daten im Rahmen der Nutzenbewertung von Fremanezumab.</p> <p>Zu 2.: Weitere nachgereichte Unterlagen beziehen sich auf die Teilpopulation a, in welcher unbehandelte Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation³ nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie im Rahmen der zulassungsrelevanten HALO-Studien untersucht wurden.</p> <p>Für die Teilpopulation a hat der G-BA in seinem Beratungsgespräch vom 11.05.2017 die zVT Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramal oder Amitriptylin festgelegt. Zur Darstellung der Teilpopulationen gegenüber der entsprechenden zVT (Selektion anhand der vorgenannten Wirkstoffklassen) wurde für die Teilpopulation a die mITTa aus den HALO-Studien gebildet. Nach Feedback der Fachgesellschaft und der Diskussion mit den Zulassungsbehörden ist Teva der Ansicht, dass in diesen Daten</p>	<p>Es wird auf die Kommentierung der genannten Aspekte auf den nächsten Seiten unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ verwiesen.</p>

³ Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramal oder Amitriptylin

Stellungnehmer: Teva GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>relevante klinische Informationen enthalten sind. Weil diese Daten zudem zulassungsrelevant waren, möchte Teva die Daten aus den HALO-Studien erneut und in anderer Auswertung in das Nutzenbewertungsverfahren einbringen. Dabei sind Teva die vom IQWiG vorgetragene Einschränkungen bewusst, welche sich auf den nur teilweise stattgefundenen Therapie-Neustart sowie die mögliche Strukturungleichheit beziehen. Trotzdem sind relevante klinische Informationen aus den HALO Studien ableitbar. In der Versorgungsrealität kann die bestehende, zumeist nur bedingt wirksame Therapie auch fortgeführt werden. Zudem kann laut Fachinformation eine Migräneprävention begleitend mit einer Fremanezumab-Therapie fortgeführt werden. In der Regel findet in der klinischen Praxis eine Therapieoptimierung in den ersten Monaten einer Migräne Prophylaxetherapie statt. Die Patienten wurden in den HALO-Studien anhand der eingenommen Begleitmedikation analog zu den jeweils geltenden Leitlinien behandelt. Die Begleitmedikation wurde parallel zu der Studienmedikation eingenommen. Gemäß der Fachgesellschaft spiegelt diese Population a die Versorgungsrealität in der Migräneprophylaxe gut wider.</p> <p>Teva legt neue Auswertungen zu dieser methodisch schwierigen Teilpopulation vor, die ergänzend zu der ursprünglichen Population mITTa den Aspekt der Zusatzbehandlung (Add-on) mit Fremanezumab bei nicht-neu-randomisierten Patienten abbilden. Dabei unterstreichen die Größe und Konsistenz der gezeigten Effekte gegenüber einer stabilen begleitenden Migräneprävention, selbst bei kleiner Patientenzahl, die Wirksamkeit des CGRP-Antikörpers Fremanezumab auch in der Teilpopulation mITTa.</p> <p>Zu 3.: Abschließend möchte Teva auf Aspekte der Epidemiologie der Patientenpopulationen eingehen und bezieht Stellung zu der Relevanz</p>	<p>Es wird auf die Kommentierung der genannten Aspekte auf den nächsten Seiten unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“</p>

Stellungnehmer: Teva GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Quelle Radtke et al. (2009), die Angaben zu Patienten mit < 4 Migränetagen pro Monat macht.	verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5	<p>Zu 1. Teilpopulation c</p> <p><u>Anerkennung der Teilpopulation c) auf Basis der neuen Analyse („Fehlende Wirksamkeit oder Unverträglichkeit auf ≥ 2 Vortherapien der 4 Wirkstoffklassen (Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin)“).</u></p> <p>Im Rahmen des von Teva am 15.05.2019 eingereichten AMNOG-Dossiers zu Fremanezumab erfolgt die Selektion der Patientenpopulation c (mITTc; Patienten, für die nur noch die Therapie mit Best Supportive Care (BSC) in Frage kommt) aus der FOCUS-Studie anhand der Vorbehandlung mit Valproinsäure. Hintergrund war Tevas durch Nachfragen erhärtete Interpretation des G-BA Beratungsgespräches, welches wie folgt in der Niederschrift vom 11.05.2017 zusammengefasst wurde: „[...] Nur für den Fall, dass Patienten <u>auch auf Valproinsäure bzw. Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht angesprochen</u> haben bzw. sie nicht vertragen werden oder die Patienten für diese Wirkstoffe nicht geeignet sind, [ist...] die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC)“. „[...] Die Geschäftsstelle weist Teva darauf hin, dass dokumentiert werden sollte, dass alle unter a) und b) genannten Wirkstoffe bzw. pharmakologische Wirkstoffklassen zur Behandlung der Patienten</p>	<p>[...]</p> <p>In die Studie FOCUS wurden überwiegend Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen auf mindestens 2 der folgenden Vortherapien/Wirkstoffklassen eingeschlossen: Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramat), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Valproinsäure. Als Therapieversagen galt, wenn nach mindestens 3-monatiger Therapie zur Migräneprophylaxe mit stabiler Dosis keine klinisch bedeutsame Verbesserung eingetreten war, die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen werden musste oder die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung des Patienten war.</p> <p>Die relevante Teilpopulation der Studie FOCUS für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst insgesamt 583 randomisierte Patienten (Fremanezumab N = 388 und Placebo N = 195).</p> <p>In der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe (insbesondere</p>

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vom Studienarzt in Erwägung gezogen wurden, bevor eine BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wird [3]“. In Deutschland ist Valproinsäure gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) grundsätzlich nur dann verordnungsfähig, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist [7]“. Für einen Patienten, der eine Valproinsäure-Therapie initiierte, sind folglich alle anderen Therapien nicht mehr erfolgreich oder kontraindiziert. Auf Grundlage dieses Beratungsgesprächs wurde die Teilpopulation c selektiert [3].</p> <p>Im Rahmen der zeitlich späteren und vertraulichen Beratungsgesprächen (Erenumab: 2016-B-009; Galcanezumab: 2017-B-299) wurde vom G-BA darauf hingewiesen „[.], dass in der Behandlungssituation der Migräneprophylaxe idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollen, aber es nicht zwingend vorausgesetzt werden kann, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor Best Supportive Care in Frage kommt. Daher kann im Rahmen einer Studie die Behandlung mit Best Supportive Care in Patientenpopulation c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien</p>	<p>bei mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung) sollen zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden, aber es kann nicht zwingend vorausgesetzt werden, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie kann die Behandlung mit BSC in Patientengruppe c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien bzw. Wirkstoffklassen (aus den folgenden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Die Behandlung mit BSC umfasst im Anwendungsgebiet Migräne medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Maßnahmen. Nicht-medikamentöse Therapien waren in der Studie nicht explizit erwähnt. Auch liegen keine dokumentierten Angaben zu den durchgeführten nicht-medikamentösen Therapien vor. Ungeachtet dessen war in der Studie FOCUS bei Bedarf Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken möglich; diese</p>

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Wirkstoffklassen aus Gruppe a) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.“ [8; 9]</p> <p>Diese Definition der zVT wird in den IQWiG-Bewertungen A18-71 (Erenumab) und A19-28 (Galcanezumab) genannt sowie im G-BA-Beschluss zu Erenumab vom 02.05.2019 bestätigt [10-12]. Die zeitliche Nähe des G-BA Beschlusses zum Einreichdatum des eigenen Dossiers hat es Teva nicht ermöglicht, neue andersartige parallele Auswertungen mit einzureichen. Teva holt dies mit dieser Stellungnahme nach. Die öffentlich zugänglichen Informationen zu Galcanezumab lagen erst zeitlich weit nach Einreichung vor. In der Nutzenbewertung zu Fremanezumab vom 15.08.2019 führt das IQWiG explizit aus, dass, analog zu den anderen CGRP-Verfahren, zur Beantwortung der Fragestellung 3/Population c (Patienten für die nur noch die Therapie mit Best Supportive Care in Frage kommt), die relevante Teilpopulation dadurch selektiert werden kann, dass Patienten auf mindestens 2 Vortherapien nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben sollten [13].</p> <p>Darüber hinaus ergänzt das IQWiG, dass grundsätzlich in der FOCUS-Studie Patienten eingeschlossen sind, welche der G-BA Definition der Teilpopulation c entsprechen (Zitat IQWiG S. 6: „Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Gesamtpopulation der Studie FOCUS relevante Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 3 umfasst.“).</p>	<p>wurde patientenindividuell in einem elektronischen Patiententagebuch dokumentiert. Da eine Akuttherapie erlaubt und nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht ausgeschlossen waren, wird die Behandlung im Placeboarm der Studie als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC angesehen.</p> <p>Insgesamt kann die mit der Stellungnahme vorgelegte Teilpopulation der Studie FOCUS als hinreichende Annäherung an Patientenpopulation c angesehen werden und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um die im Rahmen der IQWiG Nutzenbewertung zu Galcanezumab bestätigte – für Teva neue Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie – ‚im Rahmen einer klinischen Studie‘ in den Analysen abzubilden, wurde die Patientenpopulation mITTc-G (analog zu Galcanezumab-Vorgehen) gebildet. Sie dient als Ergänzung der bereits vorgelegten Evidenz aus dem Dossier und zur Ableitung des Zusatznutzens versus der G-BA bestimmten zVT in der Teilpopulation c zu Fremanezumab.</p> <p>Die Selektion der mITTc-G erfolgte durch:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einschluss der Patienten in den jeweiligen Behandlungsarmen, die auf mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Topiramate oder Amitriptylin. <p>Die Auswertung ergibt folgende Ergebnisse. Der Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zVT in der mITTc-G kann in folgenden Endpunkten der Dimensionen Morbidität und Lebensqualität abgeleitet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reduktion der Migränetage um ca. 3 Tage pro Monat 2. 2-mal so hoher Anteil an Patienten mit Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ 	

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> 3. Reduktion der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere um ca. 3 Tage pro Monat 4. Reduktion der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere um ca. 20 Stunden pro Monat 5. Reduktion der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen um ca. 3 Tage pro Monat 6. 2-Mal so hoher Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen 7. Reduktion der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen um ca. 13 Stunden pro Monat 8. Reduktion der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen um ca. 2 Tage pro Monat 9. Reduktion der Tage mit Photophobie oder Phonophobie um ca. 2 Tage pro Monat 10. Reduktion der Tage mit Einnahme von jeglicher Akutmedikation um ca. 3 Tage pro Monat 11. Reduktion der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation um ca. 2 Tage pro Monat 12. Verbesserung im Gesamtscore des Headache-Impact-Test (HIT)-6 um ca. 3 Punkte 	

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>13. 2-mal so hoher Anteil an HIT-6 Responder</p> <p>14. Verbesserung im Migraine Disability Score (MIDAS) um ca. 15 Punkte bzw. einen ½ Grad der Behinderung</p> <p>15. Verbesserung im Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) um ca. 10 Punkte (Domäne Gesamteinschränkung) bzw. 11 Punkte (Domäne Aktivitätseinschränkung)</p> <p>16. Verbesserung im Migraine Specific Quality of Life (MSQoL)-Gesamtscore um ca. 10 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion) bzw. um ca. 8 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion) bzw. ca. 9 Punkte (Domäne: Emotionale Verfassung)</p> <p>17. Ca. 30 % mehr MSQoL-Respondern</p> <p>Es ist zu betonen, dass der klinisch relevante Endpunkt „Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 50 %“ unabhängig von der Selektion der Analysepopulation (Dossier-mITTc oder neu ausgewertete mITTc-G) einen zumindest beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Um der in den anderen Verfahren zu CGRP-Antikörpern angewendeten zweckmäßigen Vergleichstherapie von mindestens 2 Vortherapien der Wirkstoffklassen Metoprolol und/oder Propranolol [Antihypertensiva/Betablocker], Flunarizin [Kalziumkanal-Blocker], Topiramat [Antikonvulsiva] und Amitriptylin [Antidepressiva] sowie</p>	

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der IQWiG-Bewertung Rechnung zu tragen, wird mit dieser Stellungnahme eine Zusatzanalyse „Zusatznutzen von Fremanezumab in der Patientenpopulation c: Patienten, die auf mindestens 2 Vortherapien nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ (mITTC-G) vorgelegt.</p> <p>Teva ist der Auffassung, dass die Ergebnisse den mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC klar belegen, unabhängig von spezifischen Selektionskriterien. Auch wenn die vom IQWiG geforderten Selektionskriterien zur Bildung der Teilpopulation c angewendet werden, kann die FOCUS-Studie für die Bestimmung des Zusatznutzens von Fremanezumab herangezogen werden.</p> <p>Insgesamt lässt sich aus den vorgelegten Analyseergebnissen ableiten, dass sich für die Patientenpopulation c zumindest ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber BSC ergibt.</p>	
S. 4	<p>Zu 2.: Teilpopulation a</p> <p><u>Anerkennung der Teilpopulation a) trotz Strukturungleichheit</u></p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung vom 15.08.2019 die Population a aufgrund von Strukturungleichheit nicht anerkannt. Es hält das „gewählte Vorgehen zur Bildung der Teilpopulationen nicht</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fremanezumab wie folgt bewertet:</p> <p>b) <u>Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind</u></p>

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für sachgerecht, weil dadurch die Randomisierung bzw. Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen nicht mehr aufrechterhalten bleibt.“</p> <p>Bei den beiden HALO-Studien wurden Patienten anhand der Einnahme von begleitender Migräneprophylaxetherapie zu Baseline (im Folgenden Begleitmedikation genannt) stratifiziert, es entspricht demnach nicht prinzipiell einer Strukturungleichheit, weil hinsichtlich der Begleitmedikation eine Strukturgleichheit der Studienarme erzielt wurde. Klar ist, dass zu Beginn der Randomisierung, welche auch erhalten bleibt, kein Neustart mit einer Migräneprophylaxe erlaubt war außer für diejenigen Patienten in den Vergleichsarmen mit Fremanezumab. Das G-BA-Kriterium, dass das Fortführen einer bestehenden Therapie nicht als Anerkennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt, ist jedoch klinisch kritisch zu hinterfragen. Die Weiterführung einer partiell effektiven Prophylaxe hat eine klinische Relevanz, da eine bestehende Therapie – auch im Rahmen der HALO- Studien (obwohl die Einschlusskriterien erfüllt wurden) – nicht zwingend unwirksam oder mangelnd wirksam sein muss. Gleichwohl sind mit den neuen CGRP-Therapien Behandlungseffekte möglich, welche mit den alten bekannten Wirkstoffklassen bisher nicht möglich waren (z. B. Reduktion der Migränetage um $\geq 50\%$). Insofern ist eine klinische Verbesserung über die der bestehenden Therapie möglich – aber eben nur mit dem neuen Wirkstoff Fremanezumab. Ein Therapiewechsel innerhalb der alten bekannten Wirkstoffklassen ist demzufolge nicht</p>	<p>Zur Migräneprophylaxe bei unbehandelten erwachsenen Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, ist der Zusatznutzen für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung eingereichten, zulassungsbegründenden Studien HALO CM und HALO EM sind unabhängig von den vorgelegten Auswertungen für die Teilpopulation a nicht geeignet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zum Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten. Die in beiden Studien im Vergleichsarm durchgeführte Fortführung einer bestehenden, unzureichenden Therapie bzw. die alleinige Gabe von Placebo entspricht nicht der</p>

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>immer angezeigt und kann sowohl bei partiellem Therapieerfolg in einer Verschlechterung der Ergebnisse resultieren (weil ja auch ansonsten die aktuelle Prophylaxe nicht fortgeführt worden wäre, wenn sie gar nicht wirksam wäre), oder in einer Verbesserung, wenn eine unerwartet gute Wirksamkeit bei einem Wechsel auf eine alte bekannte Wirkstoffklasse einsetzen würde. Da diese gute Wirksamkeit jedoch gemäß der bei Studieneinschluss immer noch hohen Anzahl an monatlichen Migränetagen offensichtlich nicht gegeben war, ist eine Wirksamkeitsunterschätzung des zVT-Studienarmes möglich, aber unwahrscheinlich. Insofern geht Teva in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden davon aus, dass wichtige Informationen auch hinsichtlich des Zusatznutzens für die Population a aus den HALO-Studien gewonnen werden können.</p> <p>Bei der Dossiereinreichung zum 15.05.2019 wurde die Selektion der Patientenpopulation a folgendermaßen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschluss der Patienten im jeweiligen „Placeboarm“, die während der Studie folgende Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe einnahmen: Metoprolol <u>oder</u> Propranolol <u>oder</u> Flunarizin <u>oder</u> Topiramamat <u>oder</u> Amitriptylin (und deshalb in Wahrheit kein Placebo, sondern die zVT erhielten – wenn auch ohne Therapieeustart). <p>Die nach diesem Kriterium initial stratifizierten Patienten aus den „Placeboarmen“ wurden mit den Patienten aus denselben Studien,</p>	<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die eine Fremanezumab-Behandlung erhielten, verglichen. Diese nahmen in der ursprünglich eingereichten Auswertung vom 15.05.2019 keine Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe ein (Monotherapie Begleitmedikation vs. Monotherapie Fremanezumab). In einer neuen Auswertung wird der Strukturungleichheit derart Rechnung getragen, dass in den beigefügten Zusatzanalysen zu den Einzelstudien HALO (EM) und HALO (CM) sowie in einer meta-analytischen Betrachtung der Patienten die jeweiligen Patientengruppen mit Begleitmedikation verglichen werden. So existiert zumindest strukturell eine höhere Vergleichbarkeit (randomisiert ist diese stratifizierte Teilpopulation ohnehin). Folglich wird die zugrundeliegende Teilpopulation a_1 in der Zusatzanalyse wie folgt definiert: Patienten in den beiden Fremanezumabarmen mit begleitender Einnahme von Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin (zVTa) gegenüber Patienten mit zVT-Begleitmedikation im „Placeboarm“ (Add-on-Therapie vs. Monotherapie).</p> <p>Die Selektion der neu definierten Patientenpopulation a_1 wurde folgendermaßen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschluss der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm („Placebo“ und Fremanezumabarme), die während der Studie folgende Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe einnahmen: Metoprolol <u>oder</u> Propranolol <u>oder</u> Flunarizin <u>oder</u> Topiramamat <u>oder</u> Amitriptylin 	

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Grundsätzlich ist die Fortführung einer bestehenden Migräneprophylaxe bei Initiierung der Therapie mit Fremanezumab möglich. In der Fachinformation von AJOVY® ist die begleitende Therapie mit folgender Formulierung abgebildet: „Bei Einleitung der Behandlung mit Fremanezumab kann die Therapie mit einem Arzneimittel zur Migräneprevention begleitend fortgeführt werden, sofern es vom Verordnenden für notwendig erachtet wird“ [14]. Die Ergebnisse sind in dem angehängten Bericht „Zusatznutzen von Fremanezumab zusätzlich zu einer bereits bestehenden Migräneprophylaxetherapie in Patientenpopulation a (Add-on-Nutzen)“ der Stellungnahme beigefügt und detailliert erläutert. Trotz der Selektion anhand der Einnahme der 4 oben genannten Wirkstoffklassen und der einhergehenden signifikanten Reduktion der Fallzahlen pro Behandlungsarm [HALO (CM): 49 vs. 54 vs. 54 und HALO (EM) 45 vs. 35 vs. 41 in Placebo + zVTa vs. vierteljährlicher Dosierung Fremanezumab vs. monatlicher Dosierung Fremanezumab) ergibt sich in der meta-analytischen Auswertung ein Zusatznutzen von Fremanezumab für die Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2-mal so hoher Anteil an Patienten mit Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ 2. Reduktion der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere um ca. 2 Tage pro Monat, 	

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> 3. Reduktion der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere um ca. 22 Stunden pro Monat, 4. 2-Mal so hoher Anteil an Patienten mit Reduktion der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat um $\geq 50\%$ 5. Reduktion der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen um ca. 2 Tage pro Monat, 6. Reduktion der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen um ca. 10 Stunden pro Monat, 7. Reduktion der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation um ca. 2 Tage pro Monat <p>Teva ist deshalb der Auffassung, dass die Auswertungen den Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zVTa zumindest unterstützen, auch wenn aufgrund des Studiendesign kein Therapieneustart der zVT gewählt werden konnte. Es wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patientenpopulation a abgeleitet.</p>	
S. 29	<p>Zu 3.: Patientenzahlen</p> <p><u>Begründung der Epidemiologie – Ableitung der Patientenzahlen</u></p> <p>Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 15.05.2017 zu</p>	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fremanezumab (AJOVY®) nennt der Gemeinsame Bundesausschuss die Wirkstoffklassen Betablocker (Metoprolol oder Propranolol), Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure sowie Clostridium botulinum Toxin Typ A als zVT.</p> <p>Im Folgenden möchte die Teva GmbH Stellung zu dem methodischen Vorgehen bei der Darstellung der Patientenzahlen nehmen.</p> <p>In seiner Bewertung führt das IQWiG auf Seite 29 aus, dass „das Vorgehen des pU [...] rechnerisch weitgehend nachvollziehbar (ist), methodisch jedoch zu einem großen Teil nicht nachvollziehbar“ [13]. Konkret weist das IQWiG drauf hin, dass die Angabe des pU zur Patientenzahl aufgrund fehlender Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat eine Überschätzung darstellt. Aus der Quelle Radtke et al. (2009) für die untere Grenze der Prävalenz [15] sei abzuleiten, dass ca. 57 % der identifizierten Erwachsenen mit Migräne innerhalb der vergangenen 4 Wochen unter weniger als 4 Kopfschmerztage litten. Zudem sei zu beachten, „dass durch die Studienmethodik (Selbstauskunft rückblickend über den Zeitraum von 1 Jahr bei telefonischer Umfrage) zusätzlich eine Unsicherheit vorliegt“ [13].</p>	<p>Basierend auf den Einschätzungen des IQWiG-Addendums vom 3. September 2019¹ werden für alle Patientengruppen, die in den in den vorangegangenen Beschlüssen in der Indikation² hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde gelegt. Die Patientenzahlen sind je Patientenpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Auch die Zuordnung der Anteile der Patienten an den Teilpopulationen a) bis c) auf Basis von Routinedaten führt zu Unsicherheiten. Des Weiteren verbleiben aufgrund der gewählten Methodik zur Abschätzung der Zuwachsrate für alle Patientengruppen Unsicherheiten bei den Obergrenzen der abgebildeten Spannen.</p>

¹ 2. Addendum des IQWiG (G19-14) zum Beschluss von Galcanezumab vom 19. September 2019

² Beschluss zu Erenumab vom 2. Mai 2019, geändert am 19. September 2019; Beschluss zu Galcanezumab vom 19. September 2019

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Teva erachtet diese Kritik nur als bedingt zutreffend. In der Studie von Radtke et al. (2009) erfolgte die Erhebung der Prävalenz nach den standardisierten International Headache Society (IHS)-Kriterien zur Migränediagnose in persönlichen Interviews im Rahmen des nationalen telefonischen Gesundheitssurveys des Robert Koch-Instituts (RKI). Unter diesem Gesichtspunkt sieht Teva die Studienmethodik als geeignet für die Ableitung der Patientenzahlen.</p> <p>Während die Prävalenz über einen Zeitraum von 12 Monaten erhoben wurde, erfolgte die Erfassung der Migränetage nur über die letzten 4 Wochen. Hierbei handelt es sich um einen kurzen, nicht repräsentativen Zeitraum. Zudem wiesen nicht alle Migränepatienten in den letzten 4 Wochen Kopfschmerzen auf. Insofern erscheinen die Daten zu den Migränetagen – im Unterschied zu den Prävalenzdaten – mit einer höheren Unsicherheit behaftet und wurden daher nicht für die Berechnung der Patienten mit mehr als 4 Migränetage pro Monat herangezogen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Teva GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fremanezumab (Ajovy®). Modul 2.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch (2015-B-162) vom 15. Januar 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch (2017-B-022) vom 11. Mai 2017.
4. Teva GmbH 2019. Addendum Modul 4A Teilpopulation c Fremanezumab.
5. Teva GmbH 2019. Addendum Modul 3A Fremanezumab.
6. Teva GmbH 2019. Addendum Modul 4A Teilpopulation a Fremanezumab.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [Online]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/15/>.
8. Lilly Deutschland GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Galcanezumab (Emgality®). Modul 3A.
9. Novartis Pharma GmbH 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Erenumab (Aimovig®). Modul 3A.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss Erenumab.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Erenumab A18-71.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Galcanezumab A19-28.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Fremanezumab A19-44.
14. Teva GmbH 2019. Fachinformation AJOVY® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze - Stand: März 2019.
15. Radtke, A. & Neuhauser, H. 2009. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache*, 49, 79-89.

5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	05. September 2019
Stellungnahme zu	Fremanezumab (Migräne), Nr. 802, A19-44, Version 1.0, Stand: 13.08.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Fremanezumab (Ajovy®) ist zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen (1).</p> <p>Fremanezumab ist ein aus einer murinen Vorläuferzelle gewonnener humanisierter monoklonaler IgG2Δa/κ-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technik in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt wird. Er bindet selektiv das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und hindert so beide CGRP-Isoformen (α- und β-CGRP) an der Bindung an den CGRP-Rezeptor, der in der Pathophysiologie der Migräne eine zentrale Rolle spielt. CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und als Vasodilatator wirkt. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen.</p> <p>Laut Fachinformation kann Fremanezumab in einer von zwei Dosierungsoptionen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• 225 mg s.c. einmal im Monat (monatliche Dosierung) oder• 675 mg s.c. alle drei Monate (vierteljährliche Dosierung).	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
IQWiG Dossier- bewertung S. 8–9; Dossier pU Modul 4A S. 192– 195	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fremanezumab</p> <table border="1" data-bbox="300 651 1191 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 651 421 746">Fragestellung</th> <th data-bbox="421 651 891 746">Indikation</th> <th data-bbox="891 651 1191 746">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="300 746 1191 785">erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 785 421 1018">1</td> <td data-bbox="421 785 891 1018">unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind</td> <td data-bbox="891 785 1191 1018">Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1018 421 1168">2</td> <td data-bbox="421 1018 891 1168">Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin^b</td> <td data-bbox="891 1018 1191 1168">Valproinsäure^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A^d</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1168 421 1375">3</td> <td data-bbox="421 1168 891 1375">Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A^d</td> <td data-bbox="891 1168 1191 1375">BSC^e</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat			1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	2	Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	3	Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a															
erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat																	
1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie															
2	Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d															
3	Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b: Alle vier als ZVT bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. c: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. d: Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne. e: Als BSC (Best Supportive Care) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die Auswahl der ZVT zu den Fragestellungen 1 und 2 ist aus Sicht der AkdÄ angemessen und entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien und der üblichen klinischen Praxis (2;3).</p> <p>Bezüglich der Fragestellung 3 ist das Vorgehen aus Sicht der AkdÄ inkonsequent. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Erenumab – dem als ersten Vertreter dieser Wirkgruppe zugelassenen Wirkstoff – legte der G-BA zunächst fest, dass die Patienten für die Fragestellung 3 mit fünf Standardprophylaktika (ZVT Fragestellung 1) vorbehandelt sein sollten oder für eine solche Behandlung nicht geeignet sein sollten. Zusätzlich sollte Valproinsäure oder Botulinumtoxin Typ A versucht oder die Eignung für diese Therapie ausgeschlossen worden sein. In einem Beratungsgespräch mit dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) präziserte der G-BA, dass eine Vorbehandlung mit mindestens zwei Medikamenten ausreiche, wenn die anderen Optionen zumindest erwogen wurden. Diese spätere Einschränkung ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, da im klinischen Alltag häufig erwartete Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme unter Flunarizin, Amitriptylin oder Valproinsäure, Blutdruckabfall unter Betablockern</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Für den Fall, dass Patienten auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ist die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese <u>Patientenpopulation</u> <u>c</u>) Best Supportive Care (BSC). Insgesamt ist es angemessen, eine alleinige Behandlung mit BSC erst in Erwägung zu ziehen, wenn alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 195, 273</p> <p>IQWiG Dossier-</p>	<p>oder Amitriptylin oder Blasenentleerungsstörungen unter Amitriptylin die Therapieoptionen schon von vornherein begrenzen können (4;5).</p> <p>Auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Galcanezumab wies der G-BA darauf hin, dass im Rahmen einer Studie BSC (Best Supportive Care) infrage kommt, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen der ZVT für Fragestellung 1) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Der G-BA begründet dies mit dem Hinweis, dass in der Behandlungssituation der Migräneprophylaxe zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollten, aber es nicht vorausgesetzt werden kann, dass Patienten auf alle Therapieoptionen vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet waren oder diese nicht vertragen haben (6).</p> <p>Für Fremanezumab gibt der pU in seinem Modul 4A an, dass der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11. Mai 2017 anführt, dass „[...] Nur für den Fall, dass Patienten auch auf Valproinsäure bzw. Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht angesprochen haben bzw. sie nicht vertragen werden oder die Patienten für diese Wirkstoffe nicht geeignet sind, ist die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC).“ [...] „Die Geschäftsstelle weist Teva darauf hin, dass dokumentiert werden sollte, dass alle unter a) und b) genannten Wirkstoffe bzw. pharmakologische Wirkstoffklassen zur Behandlung der Patienten vom Studienarzt in Erwägung gezogen wurden, bevor eine BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wird.“</p> <p>Das IQWiG geht für die Fragestellung 3 analog den früheren Dossierbewertungen im Anwendungsgebiet Migräne gemäß den Hinweisen des G-BA zur ZVT vor, wonach für die Population in</p>	<p>Mit Erenumab und Galcanezumab sind zwei weitere Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde weder für Erenumab, noch für Galcanezumab in den Patientenpopulationen a) und b) ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, während in Patientenpopulation c) sowohl für Erenumab, als auch für Galcanezumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet wurde. Da der Stellenwert der Antikörper aufgrund der erst kurzen Marktverfügbarkeit derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann und die Antikörper in der Versorgung noch nicht etabliert sind, stellen die Antikörper zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung S. 21	<p>Fragestellung 3 idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen worden sein sollten, es aber nicht zwingend vorausgesetzt werden könne, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol/ Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt. Daher könne im Rahmen einer Studie die Behandlung mit BSC dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen der ZVT für Fragestellung 1) nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Die Kriterien, die bei der Nutzenbewertung von Erenumab und Galcanezumab für Fragestellung 3 zur Anwendung kamen, führen zwar dazu, dass es nicht mehr sichergestellt ist, dass diese Population ausschließlich Patienten mit Migräne beinhaltet, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Damit sind allerdings die Validität der Ergebnisse sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext per se eingeschränkt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ müssen aber für die Bewertung von Fremanezumab in Fragestellung 3 die gleichen Kriterien wie für Erenumab und Galcanezumab gelten und letztlich nur eine Vorbehandlung mit mindestens zwei der in Fragestellung 1 genannten Wirkstoffe als ausreichend anzusehen sein.</p> <p>Zudem ist es aus Sicht der AkdÄ fraglich, ob die Therapie mit Valproinsäure explizit vorauszusetzen ist. In den HALO-Studien waren 85 % bzw. 88 % der Teilnehmer Frauen, 60 % bzw. 62 % der Patienten jünger als 45 Jahre und damit im gebärfähigen Alter. In</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der FOCUS-Studie waren 84 % der Teilnehmer weiblich, 45 % unter 45 Jahre alt. Somit war bei einem großen Anteil der Studienteilnehmer Valproinsäure nicht nur nicht geeignet, sondern sogar kontraindiziert, es sei denn, die Patientinnen unterzogen sich den strengen Vorgaben des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (7). Dies spiegelt auch den klinischen Alltag wider, sodass Valproinsäure als ZVT bei Migräne nur eine nachgeordnete Rolle spielt.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 9–18; Dossier pU Modul 4A S. 193, 242–248, 347–348</p>	<p><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte</u></p> <p>Der pU legt folgende Evidenz vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1: Modified Intention-to-treat-Analyse (mITTa) der Studien HALO (CM) und HALO (EM) • Fragestellung 2: keine Daten • Fragestellung 3: mITTc der Studie FOCUS <p>HALO-Studien</p> <p>HALO (CM) (8) und HALO (EM) (9) waren zwölfwöchige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studien an Patienten mit episodischer Migräne (EM) bzw. mit chronischer Migräne (CM).</p> <p>Die Studie HALO (EM) schloss 875 Patienten (742 Frauen, 133 Männer) ein, die in der Screeningphase 6–14 Kopfschmerztage/Monat aufwiesen und an mindestens vier davon Migräne mit oder ohne Aura hatten oder ein Triptan oder Ergotamin eingenommen haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, die in den letzten vier Monaten vor Screening Botulinumtoxin angewendet haben, Opioide oder Barbiturate an mehr als vier Tage in der</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fremanezumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind</u></p> <p>Zur Migräneprophylaxe bei unbehandelten erwachsenen Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, ist der Zusatznutzen für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Screeningphase angewendet haben oder solche, die auf ≥ 2 medikamentöse Migräneprophylaktika nicht angesprochen hatten. Die Patienten wurden in einen von drei Behandlungsarmen randomisiert: 675 mg Fremanezumab alle drei Monate und je eine Placebo-Injektion alle vier Wochen zwischen zwei Gaben von Fremanezumab (n = 291); Fremanezumab 225 mg einmal monatlich (n = 290) oder monatliche Verabreichung von Placebo (n = 294). Sie waren im Median 42 Jahre alt (Spanne 18–70 Jahre). Die mittlere Migränehäufigkeit bei Baseline betrug ca. 9 Migränetage/Monat. Die Anwendung akuter Kopfschmerzmedikation während der Studie war erlaubt, zudem führten etwa 21 % der Patienten ihre präventive Begleitmedikation fort, die zuvor für mindestens zwei Monate vor der Run-in-Phase in stabiler Dosis eingenommen wurde. Die unter diesen Bedingungen erlaubte Medikation für maximal 30 % der Studienteilnehmer war:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol • Flunarizin und Pizotifen • Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin • Topiramate, Valproat und Divalproat <p>Als primärer Endpunkt wurde die durchschnittliche Änderung der Anzahl der Migränetage pro Monat erhoben. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Ansprechrate (der Anteil der Patienten, die eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Migränetage pro Monat erreichten) sowie die durchschnittliche Änderung der Anzahl der Tage mit akuter Kopfschmerzmedikation im Vergleich zum Studienbeginn. Zudem wurde die migränebedingte Beeinträchtigung der täglichen Aktivität anhand des Migraine-Disability-Assessment(MIDAS)-Fragebogens evaluiert.</p>	<p>gewesen wäre.</p> <p>Die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung eingereichten, zulassungsbegründenden Studien HALO CM und HALO EM sind unabhängig von den vorgelegten Auswertungen für die Teilpopulation a nicht geeignet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zum Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten. Die in beiden Studien im Vergleichsarm durchgeführte Fortführung einer bestehenden, unzureichenden Therapie bzw. die alleinige Gabe von Placebo entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen</u></p> <p>Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ist der Zusatznutzen für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In die Studie HALO (CM) wurden 1130 Patienten mit CM (991 Frauen, 139 Männer) in einen von drei Behandlungsarmen randomisiert: 675 mg Fremanezumab als Anfangsdosis, gefolgt von 225 mg Fremanezumab einmal monatlich (n = 379); 675 mg Fremanezumab alle drei Monate und je eine Placebo-Injektion alle vier Wochen zwischen zwei Gaben von Fremanezumab (n = 376) oder monatliche Injektion von Placebo (n = 375). Einschlusskriterien waren u. a. Migräne seit mindestens zwölf Monaten und ≥ 15 Kopfschmerztage/Monat und davon ≥ 8 Migränetage/Monat in den vorausgegangenen 28 Tagen. Maximal 30 % der Patienten mit einer prophylaktischen Migränemedikation für mindestens zwei Monate vor Studieneinschluss durften diese fortführen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die in den letzten vier Monaten vor Screening Botulinumtoxin angewendet haben, Opioide oder Barbiturate an mehr als vier Tagen in der Screeningphase angewendet haben oder solche, die auf zwei bis vier medikamentöse Migräneprophylaxen nicht angesprochen hatten.</p> <p>Als primärer Endpunkt wurde die durchschnittliche Änderung der Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat mit entweder mindestens mäßigem Schweregrad oder der Anwendung von migränespezifischer Akutmedikation (Triptane oder Ergotamin) erhoben. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Ansprechrate (der Anteil der Patienten, die eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Migränetage pro Monat erreichten) sowie die durchschnittliche Änderung der Migränetage pro Monat und der Anzahl der Tage mit akuter Kopfschmerzmedikation im Vergleich zum Studienbeginn. Zudem wurde die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz anhand des Six-item-Headache-Impact-Test(HIT-6)-Fragebogens</p>	<p>Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>c) <u>Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen</u></p> <p>Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vor.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 272</p>	<p>evaluiert.</p> <p><u>Bildung der Teilpopulation</u></p> <p>Der pU gibt an, entsprechend der vom G-BA genannten ZVT verschiedene Teilpopulationen (mITT) aus den Studien HALO (CM), HALO (EM) und FOCUS für die Bewertung des Zusatznutzens zu bilden.</p> <p>Die mITTA soll dabei die Zielpopulation „unbehandelte Patienten oder Patienten mit Therapieversagen gegenüber einer Therapie“ abbilden. Dafür wurden die Patienten des jeweiligen Placebo-Arms der HALO (CM)- und HALO (EM)-Studie selektiert, die während der Studie folgende Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe einnahmen: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Am-triptylin. Zum Vergleich zieht der pU die Patienten im jeweiligen Fremanezumab-Arm ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie heran.</p> <p>Die mITTA wird zur Beantwortung der Fragestellung 1 vorgelegt. Dabei geht der pU von der Rationale aus, dass die 21 % der Patienten in den HALO-Studien, die seit mindestens zwei Monaten in stabiler Dosis eine Migräneprophylaxe einnahmen, als Vergleichspopulation dienen können, weil sie trotz der aktuellen Einnahme von mindestens einer Migräneprophylaxe eine hohe Kopfschmerzfrequenz aufwiesen. Dabei gibt der pU selbst an, dass die Limitation dieser nachträglich selektierten mITTA ist, dass keine Randomisierung und kein Therapieneustart der Migräneprophylaxe in gleicher Weise wie im Falle von Fremanezumab stattfand. Entsprechend kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab bei erwachsenen Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, wurde die Studie FOCUS vorgelegt. Bei der Studie FOCUS handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde RCT im Parallelgruppendesign zum Vergleich von Fremanezumab gegenüber Placebo über einen doppelblinden Zeitraum von 12 Wochen bei erwachsenen Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter chronischer oder episodischer Migräne. An die 12-wöchige doppelblinde Phase schloss sich eine 12-wöchige offene Studienphase an, in der alle Patienten Fremanezumab erhielten. Eingeschlossen wurden insgesamt 838 Patienten mit episodischer Migräne (EM) oder chronischer Migräne (CM) und einem Therapieversagen auf 2 bis 4 verschiedene Wirkstoffklassen der medikamentösen Migräneprophylaxe in den letzten 10 Jahren. Die eingeschlossenen Patienten mit EM mussten innerhalb der Run-in-Phase durchschnittlich ≥ 6 und < 15 Kopfschmerztage, davon ≥ 4 Migränetage, gehabt haben. Patienten mit CM mussten durchschnittlich ≥ 15 Kopfschmerztage innerhalb der Run-in-Phase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage. Die Patienten erhielten monatlich oder vierteljährlich Fremanezumab (in verschiedenen Behandlungsarmen) oder Placebo. Im Studienverlauf war in allen Studienarmen bei akuten Migräneattacken die Einnahme von Akutmedikationen bei Bedarf erlaubt. Insgesamt wurden 838</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A	<p>Patienten durch einen Therapiewechsel zusätzlich hätten profitieren können.</p> <p>FOCUS-Studie</p> <p>FOCUS war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie mit einer zwölfwöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase und einer sich daran anschließenden zwölfwöchigen offenen Phase, in der alle Patienten Fremanezumab erhielten (10).</p> <p>In die Studie wurden insgesamt 838 Patienten mit seit mindestens zwölf Monaten dokumentierter CM oder EM eingeschlossen. Bei EM waren durchschnittlich ≥ 6 und < 15 Kopfschmerztage innerhalb der Run-in-Phase als Einschlusskriterium definiert, davon ≥ 4 Migränetage. Patienten mit CM mussten durchschnittlich ≥ 15 Kopfschmerztage innerhalb der Run-in-Phase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage. Zudem mussten die Patienten ein dokumentiertes Therapieversagen auf zwei bis vier der folgenden Wirkstoffklassen in den letzten zehn Jahren aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol) • Antikonvulsiva (Topiramate) • trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin) • Kalziumkanalblocker (Flunarizin) • Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan) • Clostridium botulinum Toxin Typ A • Valproinsäure <p>Patienten, die in der Screeningphase eine prophylaktische Migränetherapie erhielten oder für > 4 Tage Opiode oder Barbiturate zur Migränebehandlung einnahmen, wurden nicht</p>	<p>Patienten 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit Fremanezumab monatlich (N = 283; Dosierungsregime unterschiedlich für EM und CM), Fremanezumab vierteljährlich (N = 276; gleiches Dosierungsregime für EM und CM) oder Placebo (N = 279) zugeteilt.</p> <p>Die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe bestand für alle Patienten der Studie aus einer Dosierung von 675 mg Fremanezumab. Bei der monatlichen Gabe unterschied sich das Dosierungsregime je nachdem, ob bei Patienten eine EM oder CM vorlag. Die Patienten mit EM erhielten insgesamt 3 Dosen mit je 225 mg Fremanezumab monatlich. Abweichend davon erhielten Patienten mit CM einmalig eine Anfangsdosis von 675 mg Fremanezumab und anschließend 2 weitere Dosen mit je 225 mg monatlich. Die in der Studie verabreichte Dosierung von Fremanezumab (225 mg monatlich oder 675 mg vierteljährlich) erfolgte für Patienten mit EM zulassungskonform entsprechend der Angaben laut Fachinformation. Die Fachinformation sieht für alle Patienten – unabhängig davon, ob eine episodische oder chronische Migräne vorliegt – entweder eine monatliche Dosierung von 225 mg oder eine vierteljährliche Dosierung von 675 mg Fremanezumab vor. Das bei Patienten mit CM in der Studie eingesetzte Dosierungsschema von Fremanezumab (initiale Gabe von 675 mg gefolgt von 2 weiteren 225 mg-Gaben) weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab. Laut Einschätzung der EMA sind</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 272– 273	<p>eingeschlossen. Die Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken war in der Studie bei Bedarf erlaubt.</p> <p><u>Bildung der Teilpopulation</u></p> <p>Die mITTc wird für die Fragestellung 3 gebildet, um Patienten zu untersuchen, für die nur noch die Therapie BSC in Frage kommt. Die Patienten wurden aus der FOCUS-Studie selektiert. Dabei schloss der pU Patienten ein, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war. Weil in Deutschland Valproinsäure gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) grundsätzlich nur dann verordnungsfähig ist, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist, geht der pU davon aus, dass für einen Patienten mit Valproinsäure-Therapie alle anderen Therapien bereits nicht erfolgreich waren oder kontraindiziert sind.</p> <p>Kritik des IQWiG</p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <p>Aus Sicht des IQWiG war in den Studien HALO (CM) und HALO (EM) die ZVT nicht umgesetzt. Für die Patienten im Vergleichsarm erfolgte keine Therapieoptimierung durch die Initiierung einer Therapie mit einer der von der ZVT umfassten Wirkstoffklassen bzw. Wirkstoffe. Vielmehr erhielten die Patienten Placebo bzw. sollten die zu Studienbeginn bestehende, stabile Migräneprophylaxe unverändert fortführen. Die unveränderte Fortführung der bestehenden Migräneprophylaxe-Therapie bildet die ZVT, nämlich den Therapiebeginn mit einer zuvor noch nicht erhaltenen Therapie, nicht ab. Im Interventionsarm wird im Gegensatz zum Vergleichsarm</p>	<p>die 2 Dosierungsschemata (mit und ohne Anfangsdosis von 675 mg bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne) in der vorliegenden Indikation vergleichbar. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das eingesetzte Dosierungsschema der Studie als angemessen erachtet.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).</p> <p>In die Studie FOCUS wurden überwiegend Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen auf mindestens 2 der folgenden Vortherapien/Wirkstoffklassen eingeschlossen: Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramat), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Valproinsäure. Als Therapieversagen galt, wenn nach mindestens 3-monatiger Therapie zur Migräneprophylaxe mit stabiler Dosis keine klinisch bedeutsame Verbesserung eingetreten war, die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen werden musste oder die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung des Patienten war.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 11–12</p>	<p>auf eine Verbesserung der Symptomatik abgezielt, da dem bestehenden Therapiebedarf durch den Einsatz von Fremanezumab entsprochen wird. Dagegen erhalten die Patienten der Vergleichsarme trotz des bestehenden Therapiebedarfs keine Optimierung ihres Therapieregimes.</p> <p>Die Studien HALO (CM) und HALO (EM) sind daher aus Sicht des IQWiG für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der ZVT für Fragestellung 1 nicht geeignet.</p> <p>Zudem kritisiert das IQWiG die Selektion einer Teilpopulation beider Studien durch den pU, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab herangezogen wird. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da bei einer nachträglichen Selektion von Teilpopulationen die ursprüngliche Randomisierung der Studie und damit die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nur dann aufrechterhalten werden kann, wenn in beiden Studienarmen die gleichen Selektionskriterien angewendet werden, die bereits zu Studienbeginn feststanden. Für die vom pU gebildeten Teilpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nicht erhalten ist.</p> <p><u>Fragestellung 3</u></p> <p>Aus Sicht des IQWiG wurde die ZVT – BSC – in der Studie FOCUS nicht umgesetzt. In der Studie war eine patientenindividuell eingesetzte Akutmedikation erlaubt. Allerdings umfasst eine BSC bei Migräne neben einer Akutmedikation im Migräneanfall auch nicht medikamentöse Maßnahmen wie beispielsweise psychologische Therapien, Akupunktur oder Ausdauersport. Es ist unklar, ob solche Maßnahmen in der FOCUS-Studie berücksichtigt wurden.</p>	<p>Die relevante Teilpopulation der Studie FOCUS für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst insgesamt 583 randomisierte Patienten (Fremanezumab N = 388 und Placebo N = 195).</p> <p>In der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe (insbesondere bei mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung) sollen zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden, aber es kann nicht zwingend vorausgesetzt werden, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitryptilin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie kann die Behandlung mit BSC in Patientengruppe c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien bzw. Wirkstoffklassen (aus den folgenden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitryptilin) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Die Behandlung mit BSC umfasst im Anwendungsgebiet Migräne medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Maßnahmen. Nicht-medikamentöse Therapien waren in der Studie nicht explizit erwähnt. Auch liegen keine dokumentierten Angaben zu den</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 15–18	<p>Zudem kritisiert das IQWiG, dass die vom pU gebildete mITTC-Population die Zielpopulation der Fragestellung 3 nicht adäquat abbildet.</p> <p>Der pU bildet aus der Gesamtpopulation der Studie FOCUS die Teilpopulation der Patienten, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war (mITTC-Population). Begründet wird dieses Vorgehen damit, dass Valproinsäure gemäß AM-RL (Anlage VI zum Abschnitt K) nur dann für die Migräneprophylaxe von Erwachsenen verordnungsfähig ist, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass die mITTC-Population einen relevanten Anteil an Patienten einschließt, für die die Vorgabe eines Therapieversagens oder einer Unverträglichkeit unter ≥ 2 Vortherapien nicht erfüllt ist. Etwa 40 % der Patienten der mITTC-Population sollen entweder keinen oder maximal einen der vorgegebenen Wirkstoffe erhalten haben. Unter den übrigen etwa 60 % der mITTC-Population können sich zudem Patienten befinden, die zwar mehrere Vortherapien erhalten haben, von denen aber nicht zwingend mindestens zwei aus der Gruppe der in der ZVT vorgegebenen Therapien (Wirkstoffklassen) stammen müssen.</p> <p>Des Weiteren geht das IQWiG davon aus, dass sich in der Gesamtpopulation der Studie FOCUS noch weitere, nicht von der mITTC-Population umfasste Patienten befinden, die für die Fragestellung 3 relevant sein könnten (Therapieversagen/Unverträglichkeit bei ≥ 2 Vortherapien ohne Valproinsäure-Gabe in der Vortherapie).</p>	<p>durchgeführten nicht-medikamentösen Therapien vor. Ungeachtet dessen war in der Studie FOCUS bei Bedarf Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken möglich; diese wurde patientenindividuell in einem elektronischen Patiententagebuch dokumentiert. Da eine Akuttherapie erlaubt und nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht ausgeschlossen waren, wird die Behandlung im Placeboarm der Studie als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC angesehen.</p> <p>Insgesamt kann die mit der Stellungnahme vorgelegte Teilpopulation der Studie FOCUS als hinreichende Annäherung an Patientenpopulation c angesehen werden und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegen für Fremanezumab die Ergebnisse der Studie FOCUS zu Woche</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung der AkdÄ</p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Kritik des IQWiG nachvollziehbar. Der pU vergleicht Patienten der Placebo-Arme, die unzureichend auf eine bereits etablierte Prophylaxe angesprochen hatten, mit Patienten der Fremanezumab-Arme, die eine neue Therapie erhielten. Für die Nutzenbewertung ist dieser Vergleich nicht geeignet, da eine Therapie, für die ein Versagen bereits dokumentiert ist, mit einer neuen Therapie verglichen wird.</p> <p>In den Studien HALO (CM) und HALO (EM) haben bis zu 21 % der Patienten ihre Begleittherapie fortgeführt. Einige der eingenommenen Wirkstoffe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und Topiramate) wären als ZVT für die Nutzenbewertung für Fragestellung 1 zwar prinzipiell geeignet, jedoch gerade diese Patienten nicht, da sie auf diese nicht ausreichend angesprochen hatten und diese in unveränderter Dosis weiter genommen werden mussten. Insofern ist auch bei Patienten, die Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin oder Topiramate weiter einnehmen, keine ZVT gemäß G-BA eingesetzt worden (ein Wechsel unter den genannten Wirkstoffen wäre dagegen eine Option gewesen). Der pU sieht aufgrund der Behandlung mit diesen Wirkstoffen dagegen die ZVT als erfüllt an und definiert auf diese Weise aus HALO (CM) und HALO (EM) Subgruppen von Patienten, die die ZVT nach seiner Einschätzung erfüllen.</p> <p>Der pU wählt zudem nur aus den Placebo-Armen der Studien HALO (CM) und HALO (EM) diese Subgruppen aus. In die beiden</p>	<p>12 vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Endpunkte „Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$“ jeweils statistisch signifikante und im Ausmaß beträchtliche Vorteile zugunsten einer Therapie mit Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in dem ergänzend dargestellten Endpunkt „mittlere Veränderung der Kopfschmerztag pro Monat“ wider.</p> <p>In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich zu Woche 12 für zwei der drei Domänen des MSQoL jeweils statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Zudem lässt sich im Endpunkt „allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz“ zu Woche 12 ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC ableiten.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC keine Vor- oder Nachteile zu Woche 12 ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fremanezumab-Arme schließt er Patienten, die Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin oder Topiramid weiter einnehmen, dagegen nicht ein. Durch diese Art der Subgruppenbildung ist die anfangs randomisierte Zuteilung der Patienten nicht mehr gewährleistet.</p> <p>Aus diesen Gründen sind die Studien HALO (CM) und HALO (EM) zur Bewertung des Zusatznutzens in Fragestellung 1 nicht geeignet. Dies entspricht der Einschätzung des IQWiG.</p> <p><u>Fragestellung 3</u></p> <p>Die Selektion einer Teilpopulation von Patienten, für die zuvor die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war – mit der Rationale, dass Valproinsäure nach den AM-RL in Deutschland nur verordnet werden darf, wenn zuvor andere Prophylaktika unwirksam oder kontraindiziert waren – ist für die AkdÄ nicht nachvollziehbar.</p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die AM-RL hat nur in Deutschland Gültigkeit. Die Annahme, dass für einen Patienten, der mit Valproinsäure behandelt wurde, andere Therapien nicht erfolgreich waren oder kontraindiziert sind, kann nicht auf Patienten übertragen werden, die in anderen Ländern in die Studie eingeschlossen werden. Bei der FOCUS-Studie handelte es sich um eine multizentrische Studie, die in 14 Ländern Patienten einschloss. Durch Anwendung von Kriterien zum Einsatz von Valproinsäure gemäß AM-RL in Deutschland lässt sich sicher nicht ausreichend zuverlässig auf Vortherapien schließen, die die Patienten in den restlichen 13 Ländern der Studie eingenommen haben. Ob somit alle Patienten in der FOCUS-Studie, die früher Valproinsäure eingenommen hatten, schon eines oder mehrere der Wirkstoffe</p>	<p>Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Studie zu Woche 12 ausschließlich positive Effekte, denen keine negativen Ergebnisse aus anderen Kategorien gegenüberstehen.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie FOCUS. Aus dieser Studie war der Teil der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, der aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation c erfüllte.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie FOCUS</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 310</p>	<p>Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin oder Topiramamat eingenommen hatten, ist unklar. Es ist auch möglich – wie das IQWiG ebenfalls ausführt –, dass von den Patienten der FOCUS-Studie, die zuvor keine Valproinsäure erhielten, weitere schon mit zwei oder mehr Wirkstoffen wie Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin oder Topiramamat behandelt worden waren.</p> <p>Weiterhin macht der pU keine Angaben, in welcher Form eine BSC erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die mITTc-Population eine weniger intensive BSC erhielt, zumindest wurde nicht dokumentiert, ob BSC in allen Armen gleichwertig erfolgte.</p> <p>Die Bildung der Subpopulation mITTc aus FOCUS zur Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung 3 ist nicht nachvollziehbar und bezüglich der Operationalisierung nicht transparent dargestellt. Ob alle Patienten aus mITTc mit mindestens zwei Wirkstoffen vorbehandelt waren und ob dies auch noch für andere Patienten der FOCUS-Studie zutraf, die nicht mit mITTc erfasst sind, bleibt unklar.</p> <p>Das IQWiG leitet aus der Angabe ab, dass etwa 60 % der Patienten ein Nichtansprechen auf mindestens zwei Vortherapien und zusätzlich auf Valproinsäure hatten, dass ca. 40 % der Patienten der mITTc-Population keinen oder maximal einen der Wirkstoffe, die als ZVT in Fragestellung 1 genannt sind, vor Valproinsäure bekommen haben sollen. Aus Sicht der AkdÄ ist diese Annahme nachvollziehbar.</p> <p>Zudem ist aus Sicht der AkdÄ das Studiendesign der FOCUS-Studie problematisch, weil Patienten mit EM und mit CM eingeschlossen wurden. Vermutlich handelt es sich bei beiden Formen der Migräne um Varianten mit identischer Pathogenese, es gibt aber Hinweise,</p>	<p>auf Studienebene als niedrig eingestuft. Während das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Endpunkte Gesamtmortalität, allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) sowie schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft wird, wird dieses für die Endpunkte Symptomatik (Migränetage/Monat sowie ergänzend dargestellt Kopfschmerztage/Monat) als hoch angesehen. Der Endpunkt Symptomatik wurde aus den täglichen Eintragungen im elektronischen Tagebuch ermittelt. Aufgrund fehlender Informationen bleibt unklar, wie vollständig diese Eintragungen in das elektronische Tagebuch waren. Die monatlichen Migränetage wurden entsprechend des Anteils der Migränetage unter den dokumentierten Tagen auf den Gesamtzeitraum umgelegt. Sofern an vielen Tagen keine Dokumentation erfolgte, kann das zu einer bedeutsamen Verzerrung bei der Berechnung der monatlichen Migränetage führen. Auch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Informationen des pharmazeutischen Unternehmers lieferten keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Umfangs der fehlenden Eintragungen im elektronischen Tagebuch.</p> <p>Zudem verbleiben Unklarheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Auf Basis des Stellungnahmeverfahrens sowie unter Berücksichtigung der Aussagen der medizinischen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe bei der EM und der CM nicht gleichermaßen wirksam sind.</p>	<p>Fachgesellschaften kann nicht davon ausgegangen werden, dass in der deutschen Versorgungspraxis Patienten bereits nach 2 Vortherapien als therapieresistent oder insgesamt nicht mehr behandelbar gelten. Vielmehr erhalten diese Patienten häufig noch weitere Arzneimitteltherapien zur Prophylaxe der Migräne. Es bleibt demnach unklar, inwiefern die ausgewerteten Patienten tatsächlich diejenigen Patienten repräsentieren, für die keine weiteren medikamentösen Therapien mehr in Frage kommen und daher Best Supportive Care als zweckmäßig angesehen werden kann. Es ist daher davon auszugehen, dass zumindest ein Teil der Patienten noch für eine weitere Therapie mit mindestens einem der genannten Wirkstoffe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) in Frage gekommen wäre. Es ist jedoch unklar, wie groß dieser Anteil ist. Somit bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungsalltag.</p> <p>In der Gesamtschau erfolgt vor diesem Hintergrund eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.</p>
	<p><u>Klinische Aspekte</u> Fremanezumab ist der dritte monoklonale Antikörper, der das neue Wirkprinzip der CGRP-Blockade nutzt und an einem für die Pathophysiologie der Migräne zentralen Mechanismus angreift. Seine prophylaktische Wirksamkeit, die in den Zulassungsstudien</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gezeigt wurde, ist lediglich als moderat einzustufen, ähnlich den bisher verfügbaren Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe und den zwei bereits verfügbaren Antikörpern Erenumab und Galcanezumab. Auch wenn Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer mindestens 50-prozentigen Reduktion der Migränetage pro Monat die Wirksamkeit von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo ziemlich hoch erscheinen lassen, betrug die absolute Reduktion der monatlichen Migränetage gegenüber Placebo zwischen 1,2 und 1,5 Tage bei EM und zwischen 1,8 und 2,1 Tage bei CM in den Zulassungsstudien. Damit ist der „Gewinn“ für die Patienten überschaubar, wenn man den Placebo-Effekt berücksichtigt: Nur etwa jeder fünfte Patient hat durch Fremanezumab mehr als 50 % weniger Migränetage pro Monat.</p> <p>Für Fremanezumab beträgt die Number needed to treat (NNT) 4–6, um im Vergleich zu Placebo mehr als 50 % weniger Tage mit Migräne zu haben. Aus klinischer Sicht entspricht dies einer moderaten Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Nach derzeitiger Datenlage scheint die gute Verträglichkeit, speziell das Fehlen sedierender, metabolischer, kognitiver und depressionsauslösender Eigenschaften einen Vorteil gegenüber anderen prophylaktischen Maßnahmen (Topiramat, Betablocker, Amitriptylin) darzustellen. Ebenso ist die monatliche bzw. sogar vierteljährliche Applikation als günstig zu bewerten. Allerdings sind diese Aspekte im vorliegenden Dossier nicht untersucht und ein entsprechender möglicher Zusatznutzen dadurch nicht belegt.</p> <p>Einschränkend ist anzumerken, dass die verfügbaren Daten nicht ausreichen, um Langzeitschäden, etwa solche, die durch die Hemmung der vasodilatatorischen Wirkung von CGRP bedingt sein</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	könnten, endgültig auszuschließen.													
IQWiG Dossier- bewertung S. 19; Dossier pU Modul 4A S. 1588– 1630	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Tabelle 2: Fremanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="302 566 1191 1292"> <thead> <tr> <th data-bbox="302 566 398 654">Fragestellung</th> <th data-bbox="398 566 795 654">Indikation</th> <th data-bbox="795 566 1191 654">Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="302 654 398 858">1</td> <td data-bbox="398 654 795 858">unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind</td> <td data-bbox="795 654 1191 858"> pharmazeutischer Unternehmer: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt </td> </tr> <tr> <td data-bbox="302 858 398 1034">2</td> <td data-bbox="398 858 795 1034">Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin^b</td> <td data-bbox="795 858 1191 1034"> pharmazeutischer Unternehmer: keine Daten IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt </td> </tr> <tr> <td data-bbox="302 1034 398 1292">3</td> <td data-bbox="398 1034 795 1292">Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A^d</td> <td data-bbox="795 1034 1191 1292"> pharmazeutischer Unternehmer: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="302 1292 1191 1396"> a: Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA: siehe Tabelle 1. b: Alle vier als ZVT bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramate oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. </p>	Fragestellung	Indikation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ^a	1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	pharmazeutischer Unternehmer: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt	2	Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin ^b	pharmazeutischer Unternehmer: keine Daten IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt	3	Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	pharmazeutischer Unternehmer: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt	<p>§ 1 Kurzfassung der Bewertung</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Ajovy[®] mit dem Wirkstoff Fremanezumab.</p> <p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:</p> <p>d) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind</p> <p>e) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen</p> <p>f) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten</p>
Fragestellung	Indikation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ^a												
1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	pharmazeutischer Unternehmer: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt												
2	Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin ^b	pharmazeutischer Unternehmer: keine Daten IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt												
3	Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	pharmazeutischer Unternehmer: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>c: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. d: Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.</p> <p>Im Vergleich zu Placebo erreicht Fremanezumab in Kombination mit BSC bei statistisch signifikant mehr Patienten eine Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$. Unerwünschte Ereignisse (UE) sowie schwerwiegende UE (SUE) treten dabei unter Fremanezumab nicht signifikant häufiger als unter Placebo auf.</p> <p>Der langfristige Nutzen und Schaden einer CGRP-Blockierung durch Fremanezumab kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend bewertet werden.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist nicht nachvollziehbar, warum der pU für die FOCUS-Studie nicht eine Operationalisierung gewählt hat, die es erlaubt hätte, Patienten so zu selektieren, dass eine Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung 3 möglich gewesen wäre. Verwertbare Daten zum Vergleich von Fremanezumab mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT sind vom pU nicht eingereicht worden. Der pU müsste aber grundsätzlich in der Lage sein, aus der FOCUS-Studie solche Daten für die Fragestellung 3 zu extrahieren.</p> <p>In der Zusammenschau dieser Aspekte erscheint aus Sicht der AkdÄ die Beurteilung des Zusatznutzens durch das IQWiG als angemessen.</p>	<p>medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.</p> <p><u>Patientengruppe a)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vor. Die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung eingereichten, zulassungsbegründenden Studien HALO CM und HALO EM sind nicht geeignet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zum Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten. Die in beiden Studien im Vergleichsarm durchgeführte Fortführung einer bestehenden, unzureichenden Therapie bzw. die alleinige Gabe von Placebo entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Gesamtschau ist für unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet</p>
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Fremanezumab in der Indikation Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen für die Fragestellungen 1–3 nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>sind, der Zusatznutzen für Fremanezumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Valproinsäure² oder Clostridium botulinum Toxin Typ A³ bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, der Zusatznutzen für Fremanezumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe c)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt-vergleichenden RCT FOCUS (episodische und chronische Migräne) über einen doppelblinden Zeitraum von 12 Wochen vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zu Woche 12 lässt sich in der Kategorie Morbidität für die Endpunkte „Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$“ jeweils ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC ableiten. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in dem ergänzend dargestellten Endpunkt „mittlere Veränderung der Kopfschmerztage pro Monat“ wider. In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich zu Woche 12 für zwei der drei Domänen des MSQoL sowie für die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, während sich in der Kategorie der Nebenwirkungen wie auch in der Gesamtmortalität zu Woche 12 zwischen Fremanezumab + BSC und Placebo + BSC keine Unterschiede ergeben.</p> <p>In der Gesamtschau wird zur Migräneprophylaxe für erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Teva GmbH: Fachinformation "Ajovy® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze". Stand: März 2019.
2. Antonaci F, Dumitrache C, De Cillis I, Allena M: A review of current European treatment guidelines for migraine. *J Headache Pain* 2010; 11: 13-19.
3. Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: www.dgn.org/leitlinien (letzter Zugriff: 4. September 2019). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), 2018.
4. Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Erenumab (Aimovig®): Modul 4A: Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2733/2018-10-22_Modul4A_Erenumab.pdf (letzter Zugriff: 4. September 2019). Stand: 22. Oktober 2018.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Erenumab (Migräne), Nr. 717, A18-71, Version 1.0, Stand: 30.01.2019. Berlin, Stand: 22. Februar 2019.
6. Lilly Deutschland GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Galcanezumab (Emgality®): Modul 4A: Migräneprophylaxe: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3016/2019-04-01_Modul4A_Galcanezumab.pdf (letzter Zugriff: 4. September 2019). Stand: 1. April 2019.
7. 1 A Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, Aliud Pharma GmbH et al.: Rote-Hand-Brief zu Valproat: Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms. Rote-Hand-Brief vom 9. November 2018.
8. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al.: Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2113-2122.
9. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al.: Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 1999-2008.
10. Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al.: Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019: Epub ahead of print.

5.3 Stellungnahme Dr. Gendolla

Datum	01.09.2019
Stellungnahme zu	Fremanezumab Ajovy®
Stellungnahme von	<p>Diese Stellungnahme erfolgt von Frau Dr. med. Astrid Gendolla als Fachärztin für Neurologie mit Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie und Psychotherapie, Vizepräsidenten der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie (DGS) und Regionalbeauftragte der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft</p> <p>Die Fachgesellschaft DGS ist über diese Stellungnahme informiert und unterstützt deren Inhalte und Intentionen.</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gendolla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Allgemeine Stellungnahme</u></p> <p>Der IQWiG-Bericht Nr. 802 zu Fremanezumab bei Migräne (Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) ist aus wissenschaftlicher und klinischer Sicht zum Teil zu begrüßen, zum Teil nicht nachvollziehbar. Er bestätigt keinen Zusatznutzen der neuen Substanz Fremanezumab der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Migräne der Teilpopulation a, die auf bisher eine Migräneprophylaxe nicht angesprochen haben. Hier stimme ich, mit Einschränkungen die ich unten aufzuführen werde, zu.</p> <p>Auch für die Teilpopulation c ordnet das IQWiG keinen Zusatznutzen zu. Der Argumentation des IQWiG, dass in der FOCUS Studie Patienten eingeschlossen wurden, die ein Therapieversagen auf 2-4 Vortherapien aufweisen und mit Valproat behandelt worden sind, die Zielpopulation für die nur noch Best supportive care in Frage kommt nicht ausreichend abbilden, kann ich nicht nachvollziehen, da meines Erachtens die Population der FOCUS Studie die Versorgungsrealität widerspiegelt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>In den vorangegangenen Anhörungen ist bereits ausführlich diskutiert worden, dass aus klinisch-individueller, aber auch aus gesellschaftlicher Sicht ein hoher Bedarf an neuen wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung der Migräne, insbesondere in der</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Gendolla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Prophylaxe, besteht. Es ist zu begrüßen, dass der IQWiG-Bericht dem pU eine neue Datenanalyse vorschlägt, um die Population der Patienten, für die nur noch Best supportive care in Frage kommt, nach den Kriterien ≥ 2 fehlgeschlagenen Prophylaxen- (analog zu Galcanezumab) zu untersuchen und es ist zu hoffen, dass dies dem pU bis zur Anhörung gelingt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gendolla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4	<p>Anmerkung: <u>Kein Zusatznutzen für die Teilpopulation a</u></p> <p>Der IQWiG-Bericht ordnet die HALO Studien zu episodischer und chronischer Migräne als nicht geeignet ein, einen Zusatznutzen von Fremanezumab in der Teilpopulation a gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Das IQWiG argumentiert, dass weder Placebo noch die Fortführung der seit Studienbeginn bestehenden Migräneprophylaxe eine zweckmäßige Vergleichstherapie abbilden.</p> <p>Dem ist zuzustimmen - einziges klinisches Argument, dass der Meinung des IQWiG entgegensteht ist, dass diese Population zum Teil dem klinischen Alltag entspricht. Aus ärztlicher Sicht wünschenswert wären Studien, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit der monoklonalen Antikörper gegenüber oraler Prophylaxe aber auch in Kombination mit oraler Prophylaxe untersuchen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Ajovy® mit dem Wirkstoff Fremanezumab.</p> <p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:</p> <p>g) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind</p> <p>h) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen</p>

Stellungnehmer: Dr. Gendolla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Kein Zusatznutzen für Fremanezumab für die Teilpopulation c und Stellenwert von Valproinsäure</u></p> <p>Der IQWiG-Bericht konstatiert, dass in der Teilpopulation c Patienten eingeschlossen werden, die Valproat erhalten haben. In Deutschland muss Valproinsäure als letzte Substanz aller Prophylaktika gegeben werden, da keine formale Zulassung der Substanz für die Migräneprophylaxe vorliegt, sondern nur eine Erstattungsfähigkeit im off-label-Gebrauch. Hierzu ist anzumerken, dass der Einsatz von Valproinsäure außerhalb klar definierter epileptischer Krankheitsbilder zunehmend in Frage gestellt wird, aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der nachgewiesenen Embryotoxizität.</p> <p>In Bezug auf Migräne kann zwar von einer hinreichenden Evidenz für die Wirksamkeit von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe ausgegangen werden, aber auch hier müssen die o.g. Einschränkungen gesehen werden, zumal der weit überwiegende Anteil der Betroffenen aus Frauen im gebärfähigen Alter besteht. Im Fall der Patienten, die in</p>	<p>i) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.</p> <p><u>Patientengruppe a)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vor. Die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung eingereichten, zulassungsbegründenden Studien HALO CM und HALO EM sind nicht geeignet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zum Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten. Die in beiden Studien im Vergleichsarm durchgeführte Fortführung einer bestehenden, unzureichenden Therapie bzw. die alleinige Gabe von Placebo entspricht nicht der Umsetzung der</p>

Stellungnehmer: Dr. Gendolla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deutschland in die FOCUS Studie eingeschlossen wurden, ist auf jeden Fall sehr wahrscheinlich, dass mehrere orale Prophylaxen eingenommen worden sind. Der GBA hat mittlerweile die Verordnungsfähigkeit für Valproat zur Migräneprophylaxe auf Neurologen, Nervenärzte und Psychiater eingeschränkt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zu diskutieren ist aber in diesem Zusammenhang, dass es aus klinischer Sicht schwierig ist nachzuvollziehen, dass eine vorangegangene Therapie mit Valproat und auch Botulinumtoxin aus Sicht des IQWiG keine ausreichende Sicherheit gibt, dass hier andere orale Prophylaxen zuvor zum Einsatz gekommen sind. Valproat ist als „last line“ in der Prophylaxe der Migräne anzusehen.</p> <p>Es bleibt abzuwarten, ob der pU die vom IQWiG angeregten Daten vorlegt. Als Ärztin brauche ich eine Vielfalt von Behandlungsoptionen bei monoklonalen Antikörpern, da bereits jetzt klinisch erkennbar ist, dass Patienten vom Umstellen profitieren.</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Gesamtschau ist für unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, der Zusatznutzen für Fremanezumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Valproinsäure² oder Clostridium botulinum Toxin Typ A³ bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, der Zusatznutzen für Fremanezumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Gendolla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Patientengruppe c)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt-vergleichenden RCT FOCUS (episodische und chronische Migräne) über einen doppelblinden Zeitraum von 12 Wochen vor.</p> <p>Zu Woche 12 lässt sich in der Kategorie Morbidität für die Endpunkte „Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$“ jeweils ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC ableiten. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in dem ergänzend dargestellten Endpunkt „mittlere Veränderung der Kopfschmerztage pro Monat“ wider. In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich zu Woche 12 für zwei der drei Domänen des MSQoL sowie für die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, während sich in der Kategorie der Nebenwirkungen wie auch in der Gesamtmortalität zu Woche 12 zwischen Fremanezumab + BSC</p>

Stellungnehmer: Dr. Gendolla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und Placebo + BSC keine Unterschiede ergeben.</p> <p>In der Gesamtschau wird zur Migräneprophylaxe für erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.</p>

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	04.09.2019
Stellungnahme zu	Fremanezumab/Ajovy® IQWIG-Bericht Nr. 802 (Auftrag A19-44)
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.08.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Fremanezumab (Ajovy®) [1]. Fremanezumab ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. [2]. In der Nutzenbewertung wurden drei Fragestellungen untersucht (Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin infrage kommt; Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt; Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit Best Supportive Care (BSC) infrage kommt). Das IQWiG kommt für alle drei betrachteten Fragestellungen zu dem Ergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“ [1].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für den Wirkstoff Galcanezumab (Emgality®) eine Marktzulassung im therapeutischen Gebiet der Migräneprophylaxe mit folgendem Wortlaut erhalten: Galcanezumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [3].</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt die Lilly Deutschland GmbH gemäß 5. Kapitel § 19 Nr.1 VerfO Stellung zur oben genannten Nutzenbewertung (publiziert im IQWiG-Bericht Nr. 802 vom 13.08.2019 (Auftrag A19-44)).</p> <p>Einbindung Patientenvertreter und externer Sachverständiger</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Lilly Deutschland GmbH begrüßt die Einbindung externer Sachverständiger und die Intention der Einbindung Betroffener beziehungsweise von Patientenorganisationen durch schriftliche Beantwortung von Fragen zu verschiedenen Themenbereichen. Eine Offenlegung der Antworten im IQWIG-Bericht wäre für die Stellungnehmenden jedoch hilfreich, um auch zu diesen Fragen Stellung nehmen zu können.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Zeile 11-20	<p>Herleitung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation: keine Einschränkung auf Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat & Verwendung bevölkerungsbezogener Studien zur Herleitung</p> <p><i>„Der pU nimmt bei der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat vor [...]. Es ist zu beachten, dass durch die Studienmethodik (Selbstauskunft rückblickend über den Zeitraum von 1 Jahr bei telefonischer Umfrage) zusätzlich eine Unsicherheit vorliegt. Die obere Grenze der Prävalenz ist – zusätzlich zum Einschluss eines unbekanntem Anteils von Erwachsenen mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat – durch einen unbekanntem Anteil mit wahrscheinlicher, jedoch tatsächlich nicht vorliegender Migräne überschätzt.“</i></p> <p>Anmerkung: Die Lilly Deutschland GmbH stimmt zu, dass der Anteil von Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zu</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Basierend auf den Einschätzungen des IQWiG-Addendums vom 3. September 2019¹ werden für alle Patientengruppen, die in den in den vorangegangenen Beschlüssen in der Indikation² hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde gelegt. Die Patientenzahlen sind je Patientenpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Auch die Zuordnung der Anteile der Patienten an den Teilpopulationen a) bis c) auf Basis von Routinedaten führt zu Unsicherheiten. Des Weiteren verbleiben aufgrund der gewählten Methodik zur Abschätzung der Zuwachsrate für alle Patientengruppen Unsicherheiten bei den Obergrenzen der abgebildeten Spannen.</p>

¹ 2. Addendum des IQWiG (G19-14) zum Beschluss von Galcanezumab vom 19. September 2019

² Beschluss zu Erenumab vom 2. Mai 2019, geändert am 19. September 2019; Beschluss zu Galcanezumab vom 19. September 2019

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigen ist, da Erwachsene mit Migränediagnose erst ab 4 Migränetagen pro Monat zur GKV-Zielpopulation gehören. Des Weiteren erachtet die Lilly Deutschland GmbH es für angemessen, bei der Herleitung der Patientenpopulation statt auf Daten aus bevölkerungsbasierten Studien auf die versorgungsrelevante administrative Prävalenz zurückzugreifen. Neben der Problematik des unbekanntem Anteils an Patienten mit wahrscheinlicher Migräne wird vermutet, dass Migräne-Patienten, bei denen bisher keine Diagnose gestellt wurde, eine leichtere Krankheitsausprägung aufweisen (episodische niederfrequente Migräne), beispielsweise charakterisiert durch seltenere Migräne-Attacken, gutes Ansprechen auf die Akutmedikation, längere beschwerdefreie Intervalle oder eine leichtere Symptomausprägung. Patienten, deren Symptome mit nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zufriedenstellend gelindert werden können, werden Ärzte wahrscheinlich nicht wegen der Migräne konsultieren, keine Migräne-Diagnose erhalten und somit auch keine medikamentöse Prophylaxe verordnet bekommen. Bei dieser Patientenpopulation wäre zudem – nach der Leitlinie [4] – eine medikamentöse Migräne-Prophylaxe nicht indiziert. In der Folge dessen kann es zu einer deutlichen Überschätzung der GKV-Zielpopulation gekommen sein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation sollte auf die</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	administrative Prävalenz zurückgegriffen und der Anteil von Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat berücksichtigt werden.	
S. 33, Zeile 1-5	<p>Kosten für Best Supportive Care</p> <p><i>„Der pU gibt an, für BSC eine näherungsweise Bestimmung der maximalen Behandlungskosten vorzunehmen (bis zu 20 910,63 €). Da – wie auch vom pU angegeben – die Behandlungsdauer und der Verbrauch bei BSC patientenindividuell unterschiedlich sind, sind auch die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich“.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH stimmt zu, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Eine Kommentierung der aufgelisteten Behandlungsoptionen im Rahmen einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung wäre jedoch hilfreich, um die angegebenen maximalen Behandlungskosten von bis zu 20 910,63 €– die patientenindividuell anfallen können – bewerten zu können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers zu den patientenindividuellen Kosten von BSC werden zur Kenntnis genommen. Für die Jahrestherapiekosten wird auf den Beschluss und die Tragenden Gründe zum Beschluss verwiesen.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, IQWiG-Berichte – Nr. 802 - Fremanezumab (Migräne) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3087/2019-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Fremanezumab-D-460.pdf, Zugriff am 21.08.2019.
2. Europäische Kommission. 2019. Fremanezumab - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Erstmals und zuletzt veröffentlicht am 17.04.2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_de.pdf, Zugriff am 21.08.2019.
3. Europäische Kommission. 2019. Galcanezumab - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Erstmals veröffentlicht am 14.02.2019. Zuletzt aktualisiert am 01.03.2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_de.pdf, Zugriff am 21.08.2019.
4. Diener, H.-C., Gaul, C., Kropp, P. et al. 2018. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Entwicklungsstufe: S1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) (Hrsg.).

5.5 Stellungnahme Professor Reuter und Professor Katsarava

Datum	02.09. 2019
Stellungnahme zu	Fremanezumab
Stellungnahme von	<i>Prof. Uwe Reuter/ Prof. Zaza Katsarava (European Headache Federation)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Uwe Reuter/ Prof. Zaza Katsarava

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Das IQWiG hat aufgrund des vorgelegten Dossiers des PU keinen Zusatznutzen für Fremanezumab, einen monoklonalen Antikörper gegen Calcitonin Gene related Peptide in der prophylaktischen Behandlung der Migräne, festgestellt. Aus unserer wissenschaftlichen Sicht ist die Datenlage für Fremanezumab aufgrund der Phase III Studien in der Behandlung der CM gleichwertig zu Galcanezumab (CGRP Antikörper) und Erenumab (CGRP Rezeptor Antikörper). Für beide Substanzen hat das IQWiG einen Zusatznutzen für die Population C in der prophylaktischen Behandlung der Migräne festgestellt; für Erenumab wurde dieser vom GBA bestätigt. Für die episodische Migräne liegen ebenfalls Phase III Studiendaten für Fremanezumab vor, die einen doppelblinden Zeitraum von 3 Monaten betrachten. Auch diese Studie ist positiv. Darüber hinaus wurden zwischenzeitlich Daten der Fokus Studie publiziert ([Lancet](#), 2019 Aug 16. pii: S0140-6736(19)31946-4.). In dieser Placebo kontrollierten randomisierten doppelblinden Studie wurde Fremanezumab in der Prophylaxe der Migräne bei Patienten (n=838) mit dokumentierter erfolgloser vormaliger Behandlung von 2-4 Medikamentenklassen untersucht. Auch diese Studie erreichte den primären Endpunkt, welches eine effektive Wirkung von Fremanezumab in dieser schwierig zu behandelnden Patientenpopulation aufzeigt. Die sekundären Endpunkte der Studie wurden auch erreicht. Wir schlagen daher dem GBA vor, die Daten der Fokusstudie in die Nutzenbewertung einfließen zu lassen. Im Besonderen aufgrund der Fokus Studie sehen wir einen Zusatznutzen für Fremanezumab in der Prophylaxe der Migräne in der Population der Migränepatienten, die auf anderen Therapien bisher versagt haben (Population C).

Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Patientengruppe c)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt-vergleichenden RCT FOCUS (episodische und chronische Migräne) über einen doppelblinden Zeitraum von 12 Wochen vor.

Zu Woche 12 lässt sich in der Kategorie Morbidität für die Endpunkte „Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ “ jeweils ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC ableiten. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in dem ergänzend dargestellten Endpunkt „mittlere Veränderung der Kopfschmerz tage pro Monat“ wider. In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich zu Woche 12 für zwei der drei Domänen des MSQoL sowie für die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, während sich in der Kategorie der Nebenwirkungen wie auch in der Gesamtmortalität zu Woche 12 zwischen Fremanezumab + BSC und Placebo + BSC keine Unterschiede ergeben.

In der Gesamtschau wird zur Migräneprophylaxe für erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Uwe Reuter/ Prof. Zaza Katsarava

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

5.6 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	05. September 2019
Stellungnahme zu	Fremanezumab (Migräne), IQWiG-Bericht Nr. 802, A19-44, Version 1.0, Stand: 13.08.2019
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG-Bericht S. 17 (pdf: S. 25), letzter Abschnitt	<p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Bewertung der Fragestellung 3 anhand der FOCUS-Studie heißt es im IQWiG-Bericht, dass die vom pU gebildete Teilpopulation nicht der Fragestellung 3 entspricht. Dieses wird vom IQWiG damit begründet, dass sich zum einen „in der mITTc-Population ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten, für die die Vorgabe eines Therapieversagens oder einer Unverträglichkeit unter ≥ 2 Vortherapien aus den Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 nicht erfüllt ist“, befindet (S. 17, letzter Abschnitt). Weiterhin heißt es im IQWiG-Bericht: „So ist aus den Studienunterlagen ersichtlich, dass etwa 40 % der Patientinnen und Patienten der mITTc-Population von den Wirkstoffklassen (Wirkstoffen) der Fragestellung 1 entweder keinen oder maximal 1 Wirkstoff erhalten haben. Und auch unter den übrigen etwa 60 % der mITTc-Population können sich weitere Patientinnen und Patienten befinden, die zwar mehrere Vortherapien erhalten haben, von denen aber nicht zwingend mindestens 2 aus der Gruppe der oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) stammen müssen“ (S. 17, letzter Abschnitt).</p> <p>Für die Novartis Pharma GmbH ist nicht nachvollziehbar, wie das IQWiG zu diesen Aussagen kommt. Aus den Angaben in den Tabellen 4-52 und 4-54 in Modul 4 des Dossiers des pU</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab bei erwachsenen Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, wurde die Studie FOCUS vorgelegt. Bei der Studie FOCUS handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde RCT im Parallelgruppendesign zum Vergleich von Fremanezumab gegenüber Placebo über einen doppelblinden</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lassen sich diese Zahlen so nicht nachvollziehen, zumal eine Aufschlüsselung nach Medikamenten bzw. Medikamentenklassen nicht abgebildet ist.</p> <p>Die Novartis Pharma bittet daher um Klärung der Aussagen des IQWiG.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	<p>Zeitraum von 12 Wochen bei erwachsenen Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter chronischer oder episodischer Migräne. An die 12-wöchige doppelblinde Phase schloss sich eine 12-wöchige offene Studienphase an, in der alle Patienten Fremanezumab erhielten. Eingeschlossen wurden insgesamt 838 Patienten mit episodischer Migräne (EM) oder chronischer Migräne (CM) und einem Therapieversagen auf 2 bis 4 verschiedene Wirkstoffklassen der medikamentösen Migräneprophylaxe in den letzten 10 Jahren. Die eingeschlossenen Patienten mit EM mussten innerhalb der Run-in-Phase durchschnittlich ≥ 6 und < 15 Kopfschmerztage, davon ≥ 4 Migränetage, gehabt haben. Patienten mit CM mussten durchschnittlich ≥ 15 Kopfschmerztage innerhalb der Run-in-Phase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage. Die Patienten erhielten monatlich oder vierteljährlich Fremanezumab (in verschiedenen Behandlungsarmen) oder Placebo. Im Studienverlauf war in allen Studienarmen bei akuten Migräneattacken die Einnahme von Akutmedikationen bei Bedarf erlaubt. Insgesamt wurden 838 Patienten 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit Fremanezumab monatlich (N = 283; Dosierungsregime unterschiedlich für EM und CM), Fremanezumab vierteljährlich (N = 276; gleiches Dosierungsregime für EM und CM) oder Placebo (N = 279)</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zugeteilt.</p> <p>Die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe bestand für alle Patienten der Studie aus einer Dosierung von 675 mg Fremanezumab. Bei der monatlichen Gabe unterschied sich das Dosierungsregime je nachdem, ob bei Patienten eine EM oder CM vorlag. Die Patienten mit EM erhielten insgesamt 3 Dosen mit je 225 mg Fremanezumab monatlich. Abweichend davon erhielten Patienten mit CM einmalig eine Anfangsdosis von 675 mg Fremanezumab und anschließend 2 weitere Dosen mit je 225 mg monatlich. Die in der Studie verabreichte Dosierung von Fremanezumab (225 mg monatlich oder 675 mg vierteljährlich) erfolgte für Patienten mit EM zulassungskonform entsprechend der Angaben laut Fachinformation. Die Fachinformation sieht für alle Patienten – unabhängig davon, ob eine episodische oder chronische Migräne vorliegt – entweder eine monatliche Dosierung von 225 mg oder eine vierteljährliche Dosierung von 675 mg Fremanezumab vor. Das bei Patienten mit CM in der Studie eingesetzte Dosierungsschema von Fremanezumab (initiale Gabe von 675 mg gefolgt von 2 weiteren 225 mg-Gaben) weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab. Laut Einschätzung der EMA sind die 2 Dosierungsschemata (mit und ohne</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Anfangsdosis von 675 mg bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne) in der vorliegenden Indikation vergleichbar. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das eingesetzte Dosierungsschema der Studie als angemessen erachtet.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).</p> <p>In die Studie FOCUS wurden überwiegend Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen auf mindestens 2 der folgenden Vortherapien/Wirkstoffklassen eingeschlossen: Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramal), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Valproinsäure. Als Therapieversagen galt, wenn nach mindestens 3-monatiger Therapie zur Migräneprophylaxe mit stabiler Dosis keine klinisch bedeutsame Verbesserung eingetreten war, die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen werden musste oder die Behandlung kontraindiziert</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung des Patienten war.</p> <p>Die relevante Teilpopulation der Studie FOCUS für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst insgesamt 583 randomisierte Patienten (Fremanezumab N = 388 und Placebo N = 195).</p> <p>In der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe (insbesondere bei mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung) sollen zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden, aber es kann nicht zwingend vorausgesetzt werden, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitryptilin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie kann die Behandlung mit BSC in Patientengruppe c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien bzw. Wirkstoffklassen (aus den folgenden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitryptilin) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Behandlung mit BSC umfasst im Anwendungsgebiet Migräne medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Maßnahmen. Nicht-medikamentöse Therapien waren in der Studie nicht explizit erwähnt. Auch liegen keine dokumentierten Angaben zu den durchgeführten nicht-medikamentösen Therapien vor. Ungeachtet dessen war in der Studie FOCUS bei Bedarf Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken möglich; diese wurde patientenindividuell in einem elektronischen Patiententagebuch dokumentiert. Da eine Akuttherapie erlaubt und nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht ausgeschlossen waren, wird die Behandlung im Placeboarm der Studie als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC angesehen.</p> <p>Insgesamt kann die mit der Stellungnahme vorgelegte Teilpopulation der Studie FOCUS als hinreichende Annäherung an Patientenpopulation c angesehen werden und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2019
Stellungnahme zu	Fremanezumab (Ajoovy®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Fremanezumab (Ajovy®) von Teva GmbH veröffentlicht. Die Bewertung wurde aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens durchgeführt.</p> <p>Fremanezumab ist zugelassen zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Nach Erenumab (Aimovig®) und Galcanezumab (Emgality®) ist es der dritte Vertreter der Wirkstoffklasse zur Migräneprophylaxe in der Nutzenbewertung.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für (A) unbehandelte Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, legte der G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin fest.• Für (B) Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, legte der G-BA Valproinsäure oder Clostridiumbotulinum-Toxin Typ A fest.• Für (C) Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, legte der G-BA Best-Supportive-Care fest.	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung dieser Aufteilung und sieht in allen drei Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Bei (A) wurde laut IQWiG in den vorgelegten Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Für (B) wurden keine Studien vorgelegt. Für (C) entspräche die gebildete Teilpopulation der vorgelegten Studie nicht der Fragestellung. Zudem bemängelt das IQWiG auch hier die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Der Hersteller hatte im Dossier einen Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Patientengruppe (A) bzw. einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für (C) abgeleitet.</p>	
<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bildung der Patientengruppe für die Fragestellung 3)</p> <p>Für die Fragestellung 3 bemängelt das IQWiG die Bildung der relevanten Patientengruppe. So befinde sich nach Angaben des IQWiG in der mITTC-Population ein relevanter Anteil an Patienten, für die die G-BA-Vorgabe eines Therapieversagens oder einer Unverträglichkeit unter ≥ 2 Vortherapien nicht erfüllt sei. Demnach sei ersichtlich, dass etwa 40 % der Patienten der mITTC-Population von den Wirkstoffklassen (Wirkstoffen) der Fragestellung 1 entweder keinen oder maximal 1 Wirkstoff erhalten haben. Diese Angaben des IQWiG widersprechen jedoch der Operationalisierung und den Angaben des Herstellers zur mITTC-Population, wonach alle Patienten mITTC-Population ein Nicht-Ansprechen auf eine Migräneprophylaxe mit Valproinsäure bzw. mind. 2 Therapien mit Nicht-Ansprechen aufgewiesen haben (siehe Tabelle 4-52 im Modul 4 des Herstellers).</p>	<p>Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab bei erwachsenen Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, wurde die Studie FOCUS vorgelegt. Bei der Studie FOCUS handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde RCT im Parallelgruppendesign zum Vergleich von Fremanezumab gegenüber Placebo über einen doppelblinden Zeitraum von 12 Wochen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei erwachsenen Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter chronischer oder episodischer Migräne. An die 12-wöchige doppelblinde Phase schloss sich eine 12-wöchige offene Studienphase an, in der alle Patienten Fremanezumab erhielten. Eingeschlossen wurden insgesamt 838 Patienten mit episodischer Migräne (EM) oder chronischer Migräne (CM) und einem Therapieversagen auf 2 bis 4 verschiedene Wirkstoffklassen der medikamentösen Migräneprophylaxe in den letzten 10 Jahren. Die eingeschlossenen Patienten mit EM mussten innerhalb der Run-in-Phase durchschnittlich ≥ 6 und < 15 Kopfschmerztage, davon ≥ 4 Migränetage, gehabt haben. Patienten mit CM mussten durchschnittlich ≥ 15 Kopfschmerztage innerhalb der Run-in-Phase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage. Die Patienten erhielten monatlich oder vierteljährlich Fremanezumab (in verschiedenen Behandlungsarmen) oder Placebo. Im Studienverlauf war in allen Studienarmen bei akuten Migräneattacken die Einnahme von Akutmedikationen bei Bedarf erlaubt. Insgesamt wurden 838 Patienten 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit Fremanezumab monatlich (N = 283; Dosierungsregime unterschiedlich für EM und CM), Fremanezumab vierteljährlich (N = 276; gleiches Dosierungsregime für EM und CM) oder Placebo (N = 279) zugeteilt.</p> <p>Die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe bestand für alle Patienten der Studie aus einer Dosierung von 675 mg Fremanezumab. Bei der monatlichen Gabe unterschied sich das Dosierungsregime je nachdem, ob bei Patienten eine EM oder CM vorlag. Die Patienten mit EM</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhielten insgesamt 3 Dosen mit je 225 mg Fremanezumab monatlich. Abweichend davon erhielten Patienten mit CM einmalig eine Anfangsdosis von 675 mg Fremanezumab und anschließend 2 weitere Dosen mit je 225 mg monatlich. Die in der Studie verabreichte Dosierung von Fremanezumab (225 mg monatlich oder 675 mg vierteljährlich) erfolgte für Patienten mit EM zulassungskonform entsprechend der Angaben laut Fachinformation. Die Fachinformation sieht für alle Patienten – unabhängig davon, ob eine episodische oder chronische Migräne vorliegt – entweder eine monatliche Dosierung von 225 mg oder eine vierteljährliche Dosierung von 675 mg Fremanezumab vor. Das bei Patienten mit CM in der Studie eingesetzte Dosierungsschema von Fremanezumab (initiale Gabe von 675 mg gefolgt von 2 weiteren 225 mg-Gaben) weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab. Laut Einschätzung der EMA sind die 2 Dosierungsschemata (mit und ohne Anfangsdosis von 675 mg bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne) in der vorliegenden Indikation vergleichbar. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das eingesetzte Dosierungsschema der Studie als angemessen erachtet.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).</p> <p>In die Studie FOCUS wurden überwiegend Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen auf mindestens 2 der folgenden</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vortherapien/Wirkstoffklassen eingeschlossen: Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramat), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Valproinsäure. Als Therapieversagen galt, wenn nach mindestens 3-monatiger Therapie zur Migräneprophylaxe mit stabiler Dosis keine klinisch bedeutsame Verbesserung eingetreten war, die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen werden musste oder die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung des Patienten war.</p> <p>Die relevante Teilpopulation der Studie FOCUS für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst insgesamt 583 randomisierte Patienten (Fremanezumab N = 388 und Placebo N = 195).</p> <p>In der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe (insbesondere bei mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung) sollen zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden, aber es kann nicht zwingend vorausgesetzt werden, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie kann die Behandlung mit BSC in Patientengruppe c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mindestens 2 medikamentöse Therapien bzw. Wirkstoffklassen (aus den folgenden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitryptilin) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Die Behandlung mit BSC umfasst im Anwendungsgebiet Migräne medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Maßnahmen. Nicht-medikamentöse Therapien waren in der Studie nicht explizit erwähnt. Auch liegen keine dokumentierten Angaben zu den durchgeführten nicht-medikamentösen Therapien vor. Ungeachtet dessen war in der Studie FOCUS bei Bedarf Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken möglich; diese wurde patientenindividuell in einem elektronischen Patiententagebuch dokumentiert. Da eine Akuttherapie erlaubt und nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht ausgeschlossen waren, wird die Behandlung im Placeboarm der Studie als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC angesehen.</p> <p>Insgesamt kann die mit der Stellungnahme vorgelegte Teilpopulation der Studie FOCUS als hinreichende Annäherung an Patientenpopulation c angesehen werden und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme der ratiopharm GmbH

Datum	05. September 2019
Stellungnahme zu	Fremanezumab/AJOVY®
Stellungnahme von	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str.3 89079 Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung:</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 15.08.2019 die Dossierbewertung des IQWiG für Fremanezumab (AJOVY®) (IQWiG-Bericht Nr. 802, Auftrag: A19-44) veröffentlicht [1].</p> <p>Im Folgenden möchte die ratiopharm GmbH Stellung zu der Darstellung der Kosten von Topiramate und Metoprolol nehmen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 31 ff.	<p><u>Darstellung der Kosten der Therapie für die GKV</u> Im Folgenden möchte die ratiopharm GmbH zu den Anmerkungen des IQWiG in der Nutzenbewertung zu Fremanezumab bezüglich der Verbrauchsdarstellung und den resultierenden Jahrestherapiekosten von Topiramate und Metoprolol Stellung nehmen:</p> <p><u>1. Topiramate</u> Das IQWiG verweist in seiner Nutzenbewertung richtigerweise auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) und der Fachinformation von Metoprolol, gemäß derer einige Patientinnen und Patienten von Gesamttagesdosen von 50 bis 200 mg profitieren können. Zugleich berücksichtigt das IQWiG für den Verbrauch des Arzneimittels, und daraus folgend auch in den Arzneimittelkosten pro Jahr, lediglich die in der Fachinformation empfohlene Dosis von 100 mg. Die ausschließliche Berücksichtigung dieser empfohlenen Tagesdosis ist für ratiopharm nicht nachvollziehbar. Sowohl die niedrigere Dosis von 50 mg als auch die höhere Tagesdosis von 200 mg sind für Ärzte und Patienten wichtige Therapieoptionen. Es ist für ratiopharm daher nicht ersichtlich, weshalb eine Anwendung im Rahmen der Fachinformationen nicht für die</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2019).</p> <p>Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.</p> <p>Hiervon abweichend werden für Flunarizin die Kosten für 6 Monate abgebildet, da die Fachinformation die Einnahme von Flunarizin unabhängig vom Ansprechen auf maximal 6 Monate begrenzt. Dies steht einer Wiederaufnahme einer Flunarizin-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt nicht entgegen. Die Anfangsdosis Flunarizin beträgt laut Fachinformation für Patienten über 65 Jahren 5 mg einmal täglich und für Patienten unter 65 Jahren 10 mg einmal täglich. Die Anfangsdosis sollte nicht länger als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als</p>

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Angabe der Verbrauchs- und Kostenspanne der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: ratiopharm schlägt vor den gesamten fachinformationskonformen Dosierungsbereich bei der Darstellung des Verbrauchs und den resultierenden Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen. Hierbei verweist ratiopharm auf die ihrerseits als korrekt erachtete Darstellung im Nutzenbewertungsdossier von Fremanezumab [1].</p> <p><u>2. Metoprolol</u> Der Verbrauch von Metoprolol errechnet der pU aus der Spanne einer halben 200 mg-Retardtablette (Untergrenze) sowie zwei 100 mg-Retardtabletten (Obergrenze). Das IQWiG zieht zur Bestimmung des Verbrauchs eine Retardtablette zu 100 mg oder 200 mg heran. Hieraus leitet das IQWiG eine Unterschätzung der Untergrenze und eine Überschätzung der Obergrenze im Verbrauch ab. Zunächst möchte ratiopharm betonen, dass die Verbrauchsangaben des IQWiG eine mögliche Dosierungsvariante darstellen. Im Rahmen des Nutzenbewertungsdossiers ist der pU jedoch angehalten eine Spanne des Verbrauchs und somit eine Spanne der Jahrestherapiekosten zu bilden, die den möglichen Kosten im Versorgungsalltag entsprechen. Der pU verweist im Nutzenbewertungsdossier hierbei auf die Möglichkeiten im</p>	<p>zwei Monate) gegeben werden. Für die Erhaltungsdosis sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem Flunarizin entweder nur jeden zweiten Tag oder an 5 aufeinander folgenden Tagen gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen eingenommen wird. Für die Therapiekosten von Flunarizin wird unter Berücksichtigung der Angaben eine Spanne abgebildet; die Untergrenze der Spanne ergibt sich aus der Initialdosis 5 mg einmal täglich, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeden zweiten Tag, während sich die Obergrenze der Spanne aus 10 mg täglich unter Berücksichtigung einer Erhaltungsdosis 5 Tage Flunarizin gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen berechnet. Die Behandlung mit Flunarizin sollte spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden. Für die Berechnung werden nur 6 Monate Therapiedauer herangezogen. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.</p>

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rahmen der Fachinformation halbe 200 mg-Tabletten bzw. zwei 100 mg Tabletten zu verwenden, um die Tagesdosis von 100 bzw. 200 mg zu erreichen. Das IQWiG sieht hierin eine „nicht angemessen zugrunde gelegte Wirkstärke“. In diesem Zusammenhang möchte ratiopharm auf die IQWiG-Nutzenbewertung von Erenumab (A18-71) verweisen, wo das IQWiG selbst auf den möglichen Einsatz von halben 200 mg-Tabletten hinweist, um die untere Spanne der Therapiekosten abzubilden [2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von ratiopharm ist der Verbrauch vom pU im Nutzenbewertungsdossier von Fremanezumab zutreffend zugrunde gelegt worden und sollte entsprechend berücksichtigt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Fremanezumab A19-44.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Erenumab A18-71.

5.9 Stellungnahme der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.

Datum	03.09.2019
Stellungnahme zu	Fremanezumab (Migräne) – A19/44
Stellungnahme von	<i>Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG)</i> c/o Migräne- und Kopfschmerzklinik Königstein Ölmühlweg 31 61462 Königstein im Taunus

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wahl der Teilpopulation zu Fragestellung 3 (Patienten, für die nur noch Best Supportive Care (BSC) infrage kommt</p> <p>In der Nutzenbewertung für Fremanezumab in der Migräneprophylaxe (1) kritisiert das IQWiG die Wahl der Patientenpopulation für die Beantwortung von Fragestellung 3 als nicht adäquat und sieht daher keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Hier wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer eine Subpopulation derjenigen Patienten ausgewählt, die Valproinsäure als Vortherapie eingenommen hatten.</p> <p>Fremanezumab ist eine in der vorbeugenden Behandlung der episodischen und chronischen Migräne wirksame Substanz, die bei einmonatiger und quartalsweiser Gabe in großen randomisierten kontrollierten multizentrischen Phase 3-Studien (HALO-EM und HALO-CM) bezüglich einer Abnahme der Zahl der monatlichen Migräne- bzw. Kopfschmerztage dem entsprechenden Placebo statistisch signifikant überlegen war (2,3). Damit stellt Fremanezumab neben Erenumab und Galcanezumab eine relevante Erweiterung der verfügbaren antikörperbasierten Migräneprophylaxen dar. Gerade für die im klinischen Alltag besonders stark betroffene Untergruppe der auf eine Standardtherapie refraktären Patienten konnte für Fremanezumab in einer randomisierten kontrollierten multizentrischen Phase 3b-Studie (FOCUS) eine im Vergleich zu Placebo signifikante Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage gegenüber der Baseline sowohl bei Patienten mit episodischer als auch chronischer Migräne gezeigt werden (4). Ein Einschlusskriterium war ein ärztlich bestätigtes Therapieversagen von 2–4 Wirkstoffklassen zur Migräneprophylaxe in</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Kurzfassung der Bewertung</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Ajovy® mit dem Wirkstoff Fremanezumab.</p> <p>Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sindb) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragenc) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol,

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den letzten 10 Jahren. Ein Therapieversagen war definiert als Absetzen wegen unzureichendem Ansprechen nach Einnahme in einer stabilen Dosis über mindestens 3 Monate, Absetzen wegen unerwünschten Wirkungen oder Kontraindikationen gegen ein Präparat. Sowohl die monatliche als auch die quartalsweise Anwendung von Fremanezumab waren Placebo hinsichtlich einer Reduktion der monatlichen Migränetage statistisch signifikant überlegen.</p> <p>Seitens des IQWiG wird hierzu ausgeführt, dass die Gesamtpopulation der FOCUS-Studie eine für die Beantwortung der Fragestellung 3 adäquate Zielpopulation umfasst. Dieser Einschätzung schließt sich die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG) an. Die DMKG hält es für plausibel, dass bei Zugrundelegung der zuletzt in der Nutzenbewertung für Galcanezumab (5) angewandten Auswahlkriterien auch für Fremanezumab ein Zusatznutzen zu erwarten ist, wenn die Gesamtpopulation der FOCUS-Studie entsprechend bereinigt wird. Hier handelt es sich um die nicht in Fragestellung 1 enthaltene Wirkstoffe (Angiotensin-II-Antagonisten/Candesartan, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Valproinsäure) sowie das Einschlusskriterium des Nichtansprechens auf ein Präparat.</p> <p>Zusammenfassend befürwortet das Präsidium der DMKG, ergänzende Analysen des pharmazeutischen Unternehmers heranzuziehen, um zu klären, ob ein Zusatznutzen von Fremanezumab nicht nur bei Analyse der Studienpopulation, sondern auch bei Analyse einer Zielpopulation analog der Fragestellung 3 in der Nutzenbewertung von Galcanezumab in der Gruppe der refraktären Patienten vorliegt. Gerade diese Patientengruppe, für deren Behandlung sonst nur die Best Supportive Care zur Verfügung stehen würde, stellt im klinischen Alltag eine stark betroffene Patientengruppe dar. Die Ergebnisse der FOCUS-Studie belegen die Wirksamkeit von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo</p>	<p>Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.</p> <p><u>Patientengruppe a)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vor. Die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung eingereichten, zulassungsbegründenden Studien HALO CM und HALO EM sind nicht geeignet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zum Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten. Die in beiden Studien im Vergleichsarm durchgeführte Fortführung einer bestehenden, unzureichenden Therapie bzw. die alleinige Gabe von Placebo entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Gesamtschau ist für unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, der Zusatznutzen für Fremanezumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Valproinsäure²</p>

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für den primären Endpunkt (Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Anzahl von Migränetagen über 12 Wochen) (4) sowohl bei Betroffenen mit episodischer als auch chronischer Migräne. Es ist anzunehmen, dass sich die Studienpopulation in der FOCUS-Studie nur geringfügig von einer Zielpopulation analog der Zielgruppe 3 in der Nutzenbewertung von Galcanezumab (5) unterscheidet. Daher ist es wahrscheinlich, dass hier ebenfalls ein therapeutischer, versorgungsrelevanter Zusatznutzen zu erwarten ist. Für die Substanzen Erenumab und Galcanezumab, die ihre therapeutischen Effekte nach demselben pathophysiologischen Wirkprinzip entfalten, wurde in vergleichbaren Studien bei zuvor therapierefraktärer Migräne im Vergleich zu Placebo ein versorgungsrelevanter Zusatznutzen gezeigt. Zusätzlich wird aus Sicht der DMKG die Möglichkeit einer dreimonatigen Applikation gesehen, die nur bei Anwendung von Fremanezumab gegeben ist und die Möglichkeit einer individualisierteren Therapie mit monoklonalen Antikörpern ermöglicht.</p>	<p>oder Clostridium botulinum Toxin Typ A³ bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, der Zusatznutzen für Fremanezumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe c)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt-vergleichenden RCT FOCUS (episodische und chronische Migräne) über einen doppelblinden Zeitraum von 12 Wochen vor.</p> <p>Zu Woche 12 lässt sich in der Kategorie Morbidität für die Endpunkte „Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$“ jeweils ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC ableiten. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in dem ergänzend dargestellten Endpunkt „mittlere Veränderung der Kopfschmerz tage pro Monat““ wider. In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich zu Woche 12 für zwei der drei Domänen des MSQoL sowie für die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber</p>

Stellungnehmer: DMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Placebo + BSC, während sich in der Kategorie der Nebenwirkungen wie auch in der Gesamtmortalität zu Woche 12 zwischen Fremanezumab + BSC und Placebo + BSC keine Unterschiede ergeben.</p> <p>In der Gesamtschau wird zur Migräneprophylaxe für erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fremanezumab (Migräneprophylaxe): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A19-44 [online]. 15.08.2019 [Zugriff: 03.09.2019]. https://www.iqwig.de/download/A19-44_Fremanezumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf
2. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. JAMA 2018; 319(19): 1999-2008.
3. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017; 377(22): 2113-2122.
4. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet 2019; pii: S0140-6736(19)31946-4. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Galcanezumab (Migräne): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-28 [online]. 27.06.2019 [Zugriff: 03.09.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-28_Galcanezumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

Für das Präsidium der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG)



PD Dr. Stefanie Förderreuther
Präsidentin der DMKG



PD Dr. Tim Jürgens
1. Vizepräsident der DMKG

5.10 Stellungnahme der Pharm-Allergan GmbH

Datum	05.09.2019
Stellungnahme zu	Fremanezumab / Ajovy®
Stellungnahme von	Teva GmbH (<i>redaktionelle Anmerkung: eingereicht von Pharm-Allergan GmbH</i>)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Pharm-Allergan GmbH (Allergan) möchte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V Stellung zu der am 15.08.2019 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Fremanezumab (Ajovy®) nehmen.</p> <p>Als Hersteller und Vertreiber des Wirkstoffs Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX®) ist Allergan durch die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Fremanezumab (Ajovy®) von dem Verfahren betroffen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20, S. 27	<p><u>Anmerkung zur Teilpopulation b: Patientinnen und Patienten, die auf die in a genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A</u></p> <p>In der Nutzenbewertung wird auf S. 51 darauf hingewiesen, dass gemäß G-BA für die Patienten in Population b alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmten Wirkstoffklassen (Betablocker, Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin) in Erwägung gezogen worden sein müssen, bevor die Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe b unterfallen.</p> <p>Allergan verweist auf die S1 Leitlinie von Diener et al., die den Einsatz von Clostridium botulinum Toxin Typ A bereits nach zwei vorangegangenen Therapien mit Migräneprophylaktika in einem Schaubild (Abbildung 2: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne, S. 27) empfiehlt [1]. Diese Empfehlung steht im Einklang mit der Fachinformation [2], sowie der Therapieempfehlung zur chronischen Migräne von Ruscheweyh und Kollegen aus dem letzten Jahr [3].</p> <p>Für den adäquaten Einsatz mit Valproinsäure in Deutschland ist die Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI zum Abschnitt K) zu beachten [4]. Demnach ist Valproinsäure nur bzw. erst dann zur Migräneprophylaxe von Erwachsenen verordnungsfähig, „wenn</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>In <u>Patientenpopulation a</u>) sind unbehandelte Patienten erfasst und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie. Bei diesen Patienten wäre der Einsatz oder der Wechsel auf eine dieser Optionen sachgerecht: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin. Flunarizin ist laut Zulassung nur dann einzusetzen, wenn die</p>

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“. Im Verhältnis zur möglichen Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A zur prophylaktischen Behandlung einer chronischen Migräne bedeutet dies, dass Valproinsäure nachrangig zu Clostridium botulinum Toxin Typ A zu betrachten ist [5].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In Patientenpopulation b (entsprechend Fragestellung 2 der Nutzenbewertung) sollte im Anwendungsgebiet hinsichtlich des Einsatzes von Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Valproinsäure in Abhängigkeit des Krankheitsbildes episodischer oder chronischer Migräne differenziert werden. Entgegen des Hinweises des G-BA ist es für die Patientenpopulation b ausreichend, dass 2 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Wirkstoffklassen (Betablocker, Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin) in Erwägung gezogen wurden (Therapieversagen oder Kontraindikation), bevor die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommen.</p>	<p>Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat.</p> <p>In der Gesamtschau werden für unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie jeweils als gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen erachtet.</p> <p>In <u>Patientenpopulation b)</u> kommt für jene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, folgende Optionen infrage: Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A. Mit „Wirkstoffklasse“ ist hier eine pharmakologische Wirkstoffklasse gemeint. Somit sind Propranolol und Metoprolol als Betablocker unter einer Wirkstoffklasse zu subsumieren, nicht aber Topiramamat, Flunarizin oder Amitriptylin.</p> <p>Clostridium botulinum Toxin Typ A ist nur für Patienten mit chronischer Migräne zugelassen und kommt darüber hinaus nur für</p>

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einen eingeschränkten Patientenkreis infrage.</p> <p>Mit Beschluss vom 16. September 2010 ist Valproinsäure zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zu Lasten der GKV verordnungsfähig (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten). Dabei soll Valproinsäure nur bei Erwachsenen mit Migräne, mit oder ohne Aura, eingesetzt werden, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.</p> <p>Derzeit findet eine Überarbeitung der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL¹ statt. Danach soll der Einsatz der Valproinsäure weiterhin erst dann erfolgen, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war. Dabei sind auch die neu zugelassenen Antikörper vor Einsatz von Valproinsäure zu berücksichtigen. Da diese aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht in der Versorgung etabliert sind,</p>

¹ siehe Beschluss vom 6. August 2019 zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Valproinsäure zur Migräneprophylaxe bei Erwachsene

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurden diese zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Insgesamt kommen sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht regelhaft für alle Patienten infrage, sondern stellen für bestimmte Patienten eine Therapieoption dar.</p> <p>Für den Fall, dass Patienten auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ist die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese <u>Patientenpopulation c)</u> Best Supportive Care (BSC). Insgesamt ist es angemessen, eine alleinige Behandlung mit BSC erst in Erwägung zu ziehen, wenn alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Mit Erenumab und Galcanezumab sind zwei weitere Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde weder für Erenumab,</p>

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>noch für Galcanezumab in den Patientenpopulationen a) und b) ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, während in Patientenpopulation c) sowohl für Erenumab, als auch für Galcanezumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet wurde. Da der Stellenwert der Antikörper aufgrund der erst kurzen Marktverfügbarkeit derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann und die Antikörper in der Versorgung noch nicht etabliert sind, stellen die Antikörper zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p>
S. 32, S. 36	<p><u>Anmerkung zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Angaben der Arzneimittelkosten für Clostridium botulinum Toxin Typ A des pU bei einer geringen Abweichung der Anzahl der Behandlungstage in der Größenordnung plausibel sind.</p> <p>Anmerkung Allergan:</p> <p>Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Clostridium botulinum Toxin Typ A wurde von TEVA das Multipack mit 3x100 Allergan-Einheiten berücksichtigt und nicht die Packung mit 200 Allergan-Einheiten. In der Fachinformation von Botox® wird zur</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2019).</p> <p>Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung der chronischen Migräne eine Dosis von 155 bis 195 Einheiten empfohlen, die gemäß PREEMPT-Schema intramuskulär (i. m.) als 0,1-ml-Injektionen (5 Einheiten) in 31 bis zu 39 Stellen injiziert werden [2]. Pro Anwendung ist demnach ein Vial mit 200 Allergan-Einheiten zu verwenden. Es sollte beachtet werden, dass bei der Rekonstitution von kristallisiertem BOTOX® und dem Aufziehen in eine zur Verabreichung geeigneten Injektionsnadel eine vollständige Aufnahme der Gesamtmenge von BOTOX® in der praktischen Anwendung nicht gegeben ist, sodass ein paar wenige Allergan-Einheiten in der Ampulle zurückbleiben. Dieser Effekt würde sich bei Verwendung der Packung mit 3x100 Allergan-Einheiten noch verstärken und damit schlussendlich zu keiner wirtschaftlicheren Verordnung führen. Das mehrmalige Aufziehen von Ampullen kann darüber hinaus das Risiko der Verunreinigung und damit eine Gesundheitsgefährdung der Patientinnen und Patienten steigern.</p> <p>Zudem ist zu berücksichtigen, dass Botox® gemäß Fachinformation in einem 12-wöchigen Zyklus verabreicht wird und das hochempfindliche Eiweißmolekül vor Temperatureinflüssen sowie übermäßigen Stößen zu schützen ist [2]. Auf die Einhaltung der Kühlkette sollte dementsprechend geachtet werden.</p> <p>Aus Sicht von Allergan ist aus eben genannten Gründen davon abzuraten, im Fall der Botox®-Anwendung bei chronischer Migräne das Multipack mit 3x100 Allergan-Einheiten zu verordnen, da das</p>	<p>Hiervon abweichend werden für Flunarizin die Kosten für 6 Monate abgebildet, da die Fachinformation die Einnahme von Flunarizin unabhängig vom Ansprechen auf maximal 6 Monate begrenzt. Dies steht einer Wiederaufnahme einer Flunarizin-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt nicht entgegen. Die Anfangsdosis Flunarizin beträgt laut Fachinformation für Patienten über 65 Jahren 5 mg einmal täglich und für Patienten unter 65 Jahren 10 mg einmal täglich. Die Anfangsdosis sollte nicht länger als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als zwei Monate) gegeben werden. Für die Erhaltungsdosis sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem Flunarizin entweder nur jeden zweiten Tag oder an 5 aufeinander folgenden Tagen gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen eingenommen wird. Für die Therapiekosten von Flunarizin wird unter Berücksichtigung der Angaben eine Spanne abgebildet; die Untergrenze der Spanne ergibt sich aus der Initialdosis 5 mg einmal täglich, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeden zweiten Tag, während sich die Obergrenze der Spanne aus 10 mg täglich unter Berücksichtigung einer Erhaltungsdosis 5 Tage Flunarizin gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen berechnet. Die Behandlung mit Flunarizin sollte spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden.</p>

Stellungnehmer: Pharm-Allergan GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>überschüssige Vial auf diese Weise unnötigen Umwelteinflüssen ausgesetzt wäre. Zudem muss nach 12 Wochen eine neue Verordnung erfolgen.</p> <p>Dementsprechend ist das Vial mit 200 Allergan-Einheiten die einzige wirtschaftliche Verordnung zur Behandlung der chronischen Migräne. Diesem Vorgehen folgt auch der G-BA in den Tragenden Gründen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B [5].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die Berechnung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A ist mit der Packung mit 200 Allergan-Einheiten die wirtschaftlichste Packungsgröße zu berücksichtigen.</p>	<p>Für die Berechnung werden nur 6 Monate Therapiedauer herangezogen. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.</p> <p>Für die Kostendarstellung wird auf die Tragenden Gründe des Beschlusses verwiesen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Diener, H.C., et al., *Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2018*. 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
2. Allergan Pharmaceuticals, Ireland, *Fachinformation BOTOX®*. 2018.
3. Ruscheweyh, R., et al., *Treatment of chronic migraine with botulinum neurotoxin A : Expert recommendations of the German Migraine and Headache Society*. Nervenarzt, 2018. **89**(12): p. 1355-1364.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)*. 2019 [zugegriffen am: 22.02.2019]; verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B*. 2018 [zugegriffen am: 22.02.2019]; verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5401/2018-11-06_AM-RL-IV-SN_Botulinumtoxin-A-B_TrG.pdf.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Fremanezumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. September 2019
von 10:00 Uhr bis 10:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Röhrig
Frau Dr. Schwerdtner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Maier-Peuschel
Herr Dr. Rauser

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pharm-Allergen GmbH**:

Herr Dr. von Hundt
Herr Kirchmann

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **ratiopharm GmbH**:

Frau Rath
Frau Surmund

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)**:

Herr PD Dr. Jürgens

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Teva GmbH**:

Frau Caesar
Herr Diessel
Herr Glanemann
Frau Schneller

Angemeldete Teilnehmerin von der Praxis Dr. med. Gendolla und der **Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie e. V. (DG Schmerztherapie)**:

Frau Dr. Gendolla

Angemeldeter Teilnehmer der **European Headache Federation (EHF)**:

Herr Prof. Dr. Reuter

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im Bewertungsverfahren nach § 35 a, Fremanezumab zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen. Wir haben als Basis für das Stellungnahmeverfahren die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August 2019 und selbstverständlich das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir wollen uns heute in dieser mündlichen Anhörung mit der Dossierbewertung und den dazu eingegangenen Stellungnahmen beschäftigen.

Stellungnahmen haben zum einen Teva GmbH als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen von den Fachgesellschaften die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V. eingereicht, außerdem vonseiten der Kliniker Dr. Gendolla, auch Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie, sowie Professor Reuter und Professor Katsarava ebenfalls für die EFH, zudem weitere pharmazeutische Unternehmer: Lilly, Pharm-Allergen GmbH, ratiopharm und Novartis Pharma GmbH sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung halber, weil wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen und weise wegen des Wortprotokolls darauf hin, dass Sie nachher, wenn Sie das Wort ergreifen, bitte Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder die Fachgesellschaft nennen und das Mikrofon benutzen. Für Teva GmbH müssten Frau Caesar, Herr Diessel, Herr Glanemann und Frau Schneller da sein – jawohl –, dann für die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft Herr Privatdozent Dr. Jürgens – jawohl –, weiter Herr Professor Dr. Reuter für die EHF – jawohl –, Frau Dr. Gendolla für die Praxis Dr. Gendolla – jawohl –, für Lilly Frau Dr. Röhrig und Frau Dr. Schwerdtner – jawohl –, für Novartis Frau Dr. Maier-Peuschel und Herr Dr. Rauser – jawohl –, dann Herr Kirchmann für Pharm-Allergen – jawohl –; Herr Hundt ist entschuldigt. Für ratiopharm müssten Frau Rath und Frau Surmund da sein – jawohl – sowie für den vfa Herr Dr. Werner – jawohl. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Dies ist erkennbar nicht der Fall. Somit haben wir die Anwesenheit kontrolliert.

Ich gebe jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort, um aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte für die heutige Anhörung hinzuweisen. Ich weise darauf hin, dass Sie im Stellungnahmeverfahren noch eine Reihe von Unterlagen nachgereicht haben, die dann möglicherweise auch für die Bewertung noch relevant werden könnten.

Für mich wäre interessant – das ist aber weniger an den pharmazeutischen Unternehmer als vielmehr an die Kliniker und an die Praktiker gerichtet –, wie der Stellenwert des hier zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bereits zugelassenen Antikörpern zu beurteilen ist. In der letzten Woche haben wir ja gerade hier noch eine Nutzenbewertung beschlossen. Das wird aber dann in der zweiten Runde Gegenstand der Erörterung sein. – Wer möchte für den pU beginnen? Bitte schön, Sie haben das Wort. – Ich kann jetzt leider die Namensschilder nicht lesen; da müssen wir uns irgendwie durch lautes Winken – „lautes Winken“ ist natürlich ganz toll – bemerkbar machen. Sie müssen dann eben Flaschen werfen oder irgendetwas. – Okay.

Herr Glanemann (Teva): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Erst einmal vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir heute zum

Nutzenbewertungsverfahren von Fremanezumab hier Stellung beziehen und auch zu wichtigen Punkten der IQWiG-Bewertung mit Ihnen diskutieren dürfen.

Zuerst möchte ich meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Rechten sitzt Mareike Caesar, Medical Advisor für den Bereich Neurologie, zu meiner Linken Frau Schneller, Beraterin der Firma SmartStep, die uns bei der Dossiererstellung geholfen haben, und zu meiner Rechten Herr Diessel, der den Bereich Market Access leitet. Mein Name ist Sascha Glanemann; ich bin Geschäftsführer bei der Teva und zuständig für die innovative Sparte des Unternehmens.

Mir ist wichtig, Ihnen heute zu erläutern, dass wir mit Fremanezumab eine hochwirksame Substanz haben, die wie die anderen beiden CGRP-Antikörper die Migräneprophylaxe stark verbessern werden, dass Fremanezumab durch die Möglichkeit der Quartalsapplikation das therapeutisch Feld der CGRP-Antikörper sinnvoll ergänzt und dass wir aufgrund der für uns neuen Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie unsere Studiendaten neu eingereicht haben. Die nachgereichten Analysen bestätigen, dass Fremanezumab eine gute und sehr wirksame Substanz in der Migräneprophylaxe ist.

Zuerst einmal: Fremanezumab ist zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen. Teva hat den Nachweis eines Zusatznutzens im Dossier durch drei randomisierte klinische Studien ausgewertet, und zwar die extra für HTA-Bewertungen angefertigte FOCUS-Studie, welche Patienten mit chronischer und episodischer Migräne mit zwei bis vier Vortherapien untersucht hat, und die zwei HALO-Studien, eine für Patienten mit chronischer Migräne und eine für Patienten mit episodischer Migräne mit bis zu einer Vortherapie. Unser Studienprogramm bildet somit Migränepatienten aller Schweregrade ab.

Ich möchte nur ein paar Worte zu der neuen Dateneinreichung und dazu erläutern, warum wir diese Angaben in dieser Auswertungsform erst jetzt einreichen. Der G-BA hat in dem Anwendungsgebiet von Fremanezumab drei Patientenpopulationen unterschieden. Ich möchte mich hier auf die Patientenpopulation c) konzentrieren, weil diese dem klinischen Einsatzgebiet aus unserer Sicht am nächsten kommt. Für unser Nutzendossier wurden Daten aus der FOCUS-Studie für die Patientenpopulation c) selektiert. Diese Patienten wurden über eine vorherige Einnahme von Valproinsäure selektiert. Diese Selektion entspricht der Arzneimittelrichtlinie, die Valproinsäure im Off-Label-Einsatz in Deutschland erst dann vorsieht, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

Das IQWiG hat nun in seiner Bewertung ausgeführt, dass in der Teilpopulation c) solche Patienten als relevant anzusehen sind, die ein Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit unter mindestens zwei Vortherapien aus den bekannten Wirkstoffklassen aufweisen. Diese für uns neue Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie, wie sie für die anderen jeweiligen Hersteller der CGRP-Verfahren festgelegt wurde, war für Teva so nicht bekannt. Selbstverständlich haben wir den Beschluss in Bezug auf Erenumab vom 2. Mai 2019 zur Kenntnis genommen; dieser trat jedoch erst zwei Wochen vor Inverkehrbringen von Fremanezumab am 15. Mai in Kraft. Das war etwas kurz, um die Daten neu auszuwerten. Die Entscheidung zu Galcanezumab war zu diesem Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht veröffentlicht einsehbar. Eine generelle Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war für uns daher nicht ableitbar.

Nun, wie dem auch sei – ich glaube, das ist wichtig –, wir begrüßen das –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da wäre eine Beratungsanforderung auch mal hilfreich. – Entschuldigung, ich wollte Sie nicht unterbrechen.

Herr Glanemann (Teva): Darauf können wir gerne gleich eingehen. Wir hatten ja zwei Beratungsverfahren mit Ihnen. – Aber meines Erachtens ist noch ganz wichtig, dass wir diese neue Definition begrüßen. Wir halten sie auch in der Sache für richtig. Daher gibt es auch kein Kontra von unserer Seite zu dieser Definition. Wir haben unsere FOCUS-Studie entsprechend ausgewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass Fremanezumab auch unter dieser Definition eine gute und sehr wirksame Substanz in der Migräneprophylaxe ist: Wir zeigen Verbesserungen bei vielen Morbiditätsparametern, der Lebensqualität, der Reduktion der Akutmedikation, der besseren Arbeitsfähigkeit, und dies sowohl bei Patienten mit episodischer als auch solchen mit chronischer Migräne. Insofern sieht Teva die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens auf Basis der vorgelegten Studie und der nachgereichten Analysen als gerechtfertigt an.

Ihr Einverständnis vorausgesetzt, würde ich nun gerne Frau Schneller das Wort geben, die ein paar Details zur Population c) beitragen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Bitte schön.

Frau Schneller (Teva): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte die Ergebnisse der neuen Datenauswertung zur Population c) kurz vorstellen und dann auch auf die Population a) und darauf eingehen, warum wir hier zusätzliche Ergebnisse eingereicht haben.

Die Population c) wurde, wie vom IQWiG gefordert, analog zu den anderen CGRP-Verfahren aus der FOCUS-Studie selektiert. Hier wurden die Patienten mit fehlender Wirksamkeit oder fehlender Verträglichkeit auf mindestens zwei Vortherapien aus den vier bekannten Wirkstoffklassen selektiert. In den nachgereichten Auswertungen zu der Patientenpopulation c) können Sie sehen, dass doppelt so viele Patienten ihre Migränetage pro Monat halbieren konnten, die Kopfschmerztage um drei Tage pro Tag gesenkt werden, die Patienten drei Tage pro Monat weniger Akutmedikation einnehmen müssen und die Begleitsymptomatik wie Übelkeit oder Erbrechen und Photo- und Phonophobie um circa zwei Tage pro Monat verringert wird. Der MIDAS zeigt eine Verbesserung im Grad der Behinderung in Bezug auf die Migräne, ebenso, dass doppelt so viele HIT-Responder beobachtet werden können und letztlich signifikant mehr Patienten eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen, gemessen am MSQoL.

Für die Population a), also Patienten mit keiner oder einer Vortherapie, für die die Daten nicht aus einer direkt vergleichenden Studie gewonnen werden konnten, mussten wir sehr tief in die Daten schauen. Wir konnten aus den zusätzlich gegebenen Begleitmedikationen bei immerhin 20 Prozent der Patienten eine Auswertung vornehmen. Hierunter leiden circa 57 Prozent der Patienten an chronischer Migräne. Prinzipiell sind die Gruppen stratifiziert gewesen, aber zugegeben, es erfolgte kein Therapieerfolg.

Wir werten im Addendum zur Stellungnahme einen Vergleich der bestehenden Migräneprophylaxe zusätzlich zu Fremanezumab oder Placebo aus, also eine sogenannte Add-on-Therapie. Diese Add-on-Therapie ist durch die Fachinformation gerechtfertigt und belegt den Zusatznutzen von Fremanezumab in dieser klinisch sehr relevanten Population. Diese Add-on-Therapie haben wir ausgewertet, weil klinische Experten uns darum gebeten

haben. Auch in dieser Population hilft eine Fremanezumab-Therapie, weil sich metaanalytisch zeigt, dass doppelt so viele Patienten ihre Migränetage pro Monat halbieren können, Patienten zwei Tage pro Monat weniger Kopfschmerzen erleiden und Patienten zwei Tage pro Monat weniger migränespezifische Akutmedikation einnehmen müssen.

Mit welchen Patienten haben wir es grundsätzlich zu tun? Die Patienten in den Fremanezumab-Studien litten seit circa 20 Jahren an Migräne. In der FOCUS-Studie wiesen die Patienten zu Studieneinschluss durchschnittlich circa 14 Kopfschmerztage und 14 Migränetage auf. In den HALO-Studien hatten die Patienten mit chronischer Migräne im Durchschnitt 20 Kopfschmerztage und 16 Migränetage, die Patienten mit episodischer Migräne elf Kopfschmerztage und neun Migränetage. Wir haben es somit mit einer schwer betroffenen Patientenpopulation zu tun.

Die nachgereichten Daten unterstützen den Zusatznutzen für die Patientenpopulation c), und wir sehen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die nachgereichten Daten für die Population a) zeigen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Wir freuen uns auf Ihre Fragen; vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann richte ich als Erstes folgende Frage an die Kliniker und an die Praktiker: Wie beurteilen Sie den Stellenwert der hier zu beurteilenden Substanz gegenüber den beiden anderen Antikörpern? – Ich würde einfach mit Herrn Reuter beginnen wollen; dann hören wir Frau Gendolla und Herrn Jürgens. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Aus meiner Sicht, aus unserer Sicht der EHF, ist der Stellenwert ähnlich zu den beiden zugelassenen Substanzen bzw. auch mit positivem Votum des G-BA versehenen Substanzen Erenumab und Galcanezumab. Die Studienlage, das Studienprogramm ist weitestgehend identisch, mit Nuancenunterschied in der Auswertung und der Inklusion und Exklusion von Patienten. Im Großen und Ganzen muss man sagen, gerade durch die FOCUS-Studie, die jetzt auch in dieser Therapieversagerpopulation zitiert wurde: In Bezug auf Patienten, die auf zwei bis vier Klassen versagt haben, sind die Ergebnisse aus meiner Sicht gleichrangig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht noch eine ergänzende Frage. Was mich etwas erstaunt hat, war die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Patientengruppe a). Wie wird das von Ihnen eingeschätzt? Das sehe ich doch als ziemlich kühles Steilwandfahren an, ohne damit einer endgültigen Bewertung vorgreifen zu wollen.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich ziehe mich jetzt auf die rein wissenschaftliche Sicht zurück. Auch wenn es aus meiner Sicht durch die Studie jetzt Hinweise dafür gibt, dass auch bei Patienten, die stabil Begleitprophylaxe einnehmen, Fremanezumab in dieser Population erfolgreich ist, muss ich aus wissenschaftlicher Sicht sagen, dass man sich hier eine Placebo-kontrollierte doppelblinde Studie wünschte, um aus wissenschaftlicher Sicht die Aussage zu untermauern. Nichtsdestotrotz, für den Praktiker in der klinischen Anwendung heißt das, dass auch Patienten, die schon andere Medikation nehmen, eben add-on zusätzlich Fremanezumab einnehmen können und man immer noch eine berechnete Chancen hat, dass dieses Medikament wirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gendolla.

Frau Dr. Gendolla: Ich nehme Sie jetzt einmal mit in die Praxis, zusätzlich zu dem, was Herr Reuter geäußert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, bitte nicht. – Mich bitte nicht.

Frau Dr. Gendolla: Ich nehme Sie in meine Gedankenwelt mit. – Zusätzlich zu dem, was Professor Reuter sagt, dass die Studien marginal unterschiedlich, aber die Ergebnisse ja gleich gut für alle drei Substanzen sind, brauchen wir in der Praxis Vergleichssubstanzen. Außerdem ist für mich als Ärztin dieses Konzept einer Dreimonatstherapie sehr angenehm, weil ich eben Patienten dann für lange Zeit auf die wirksame Substanz einstellen kann.

Ich habe in der Formulierung zu den Vortherapien, die Sie in dieser Bewertung hatten, nicht verstanden, wo der Stellenwert von Valproat ist. Ich habe als praktisch tätige Ärztin nicht verstanden: Gilt Valproat jetzt als notwendige Vortherapie vor Antikörpern, oder sind die zugelassenen Antikörper Valproat nachrangig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wir sind hier nicht, um Verständnisfragen zu beantworten, sondern Sie müssen unsere Fragen beantworten, und wir ordnen das ein. – Herr Jürgens, bitte.

Herr PD Dr. Jürgens (DMKG): Auch aus Sicht der DMKG können wir sagen, dass wir die Daten für Fremanezumab als gleichwertig mit den Daten aus der CONQUER-Studie für das Galcanezumab und der LIBERTY-Studie für das Erenumab sehen. Herr Reuter hatte schon gesagt, dass es Nuancen im Studiendesign in der Auswertung sind. Insgesamt bilden diese Studien die im Alltag für uns relevante Klientel des refraktären Patienten realistisch ab, sodass wir eben für den klinischen Alltag doch von einem deutlichen Nutzen für die Patienten ausgehen.

Was die Datenlage für die Vergleichsgruppe a betrifft, also diejenigen Patienten, die die Kombination aus dem Fremanezumab und einer Medikation aus der Vergleichsgruppe a eingenommen hatten, so kann ich mich den Äußerungen von Herrn Reuter für die DMKG ebenfalls nur anschließen, dass dies aus wissenschaftlicher Sicht sicherlich nicht den Kriterien genügt, die wir an eine randomisierte kontrollierte Studie anlegen, dass es aber durchaus eine im Alltag für uns relevante Population sein kann. Dies gilt insbesondere deshalb, da Patienten uns eben nicht nur dieses Schwarz-Weiß-Denken erlauben, 50 Prozent besser/schlechter, sondern weil wir im Alltag eben auch Patienten sehen, die subtherapeutische Effekte beschreiben, die also sagen, dass sie sich um 30 bis 40 Prozent bessern. Dies kann bei einem doch refraktären Patientengut für den Patienten relevant sein, wird aber eben unseren wissenschaftlichen Studienkriterien doch nicht ganz gerecht, sodass wir auch für diese Patienten in dem Fall dort therapeutische Optionen sehen.

Wenn ich noch einen weiteren Punkt ansprechen darf: In dem Dossier fiel auf – das hatte Frau Gendolla auch gerade angesprochen –, dass Valproat dort vorrangig vor den Antikörpern gesehen wird.

(Frau Dr. Gendolla: Nachrangig gesehen wird!)

– Nachrangig gesehen wird; Entschuldigung.

Wir sehen da doch eine konfliktäre Situation mit dem laufenden Stellungnahmeverfahren zu Valproat im Off-Label-Nutzen bei der Migräneprophylaxe, weil dort klar ausgeführt wird, dass die zugelassenen Therapien vor Nutzung von Valproat allesamt ausgeschöpft sein müssen

und in der jüngst veröffentlichten Version auch die Antikörper explizit erwähnt werden, sodass wir hier einen Konflikt zu der Medikamentenreihung im Dossier und dem laufenden Stellungnahmeverfahren für Valproat sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, damit sind wir bei folgendem Punkt; deshalb habe ich das eben so ein bisschen abgebugelt: Es läuft das OLU-Verfahren zu Valproat, und dem kann ich ja nicht vorgehen. Wenn Sie es jetzt schon ansprechen, dann ist die Frage, an die Praktiker gerichtet: Wo setzen Sie denn in der klinischen Praxis ganz konkret Valproat ein? Wir ziehen jetzt nicht das Stellungnahmeverfahren Valproat vor; aber vielleicht können wir für dieses Stellungnahmeverfahren hier etwas lernen; denn da hören wir ja durchaus Unterschiedliches, je nachdem, welches Stellungnahmeverfahren gerade betrieben wird. – Herr Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Das kann ich klar sagen: Last-Line, vollkommen klar. So habe ich mich auch bei Erenumab schon klar geäußert. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist es aus meiner Sicht absolut Last-Line.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Bei anderen Populationen, bei Männern oder bei Frauen im nicht gebärfähigen Alter, ist es diskussionswürdig; aber hinsichtlich dieses Nebenwirkungsspektrums ist es für diese Population, die ich gerade geschildert habe, aus meiner Sicht absolut Last-Line.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das haben Sie genauso auch beim letzten Mal gesagt. Und das wird von den anderen geteilt? – Okay. – Dann Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Ich habe zunächst eine Nachfrage zu dem, was die Kliniker gerade gesagt haben, zur Fragestellung a. Sie haben gesagt, dass die Studien nicht den wissenschaftlichen Kriterien genügen, aber für den Alltag durchaus Erkenntnisse bringen; so habe ich das zumindest verstanden. Wir sind hier anders als bei Fragestellung c in der Situation, dass für die Patienten noch Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Sie haben in der Studie gerade eine Vortherapie bekommen, und in der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind vier Wirkstoffklassen genannt, also noch drei weitere. Würde man in dieser Situation, die Menge der Kopfschmerztage und Migränetage berücksichtigend, nicht eher sagen, dass man die Therapie wechseln würde, sodass eine Studie, innerhalb derer man die Therapie bei den Patienten wechselte, eigentlich auch wissenschaftlichen Kriterien genügen würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Jeder schiebt es auf den anderen. – Herr Reuter, Sie müssen antworten.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Primär: Die Phase-III-Studien, die HALO-Studien, sind lege artis gemacht, das möchte ich wirklich betonen. Bedenken haben wir hinsichtlich der Auswertung der Patienten, die stabile Vortherapie haben, die nicht erfolgreich war. Da würde man sagen, dass diese 20 Prozent einfach nicht ausreichend sind; das ist aus meiner Sicht keine A-priori-Hypothese.

Sie fragen, ob man wechseln würde. Es gibt die Variante A, zu wechseln, ausgenommen dann, wenn der Patient Kontraindikationen bzw. negative Vorerfahrungen oder nicht tolerable Nebenwirkungen hat. Dann könnte man im praktischen Alltag natürlich auch einen monoklonalen Antikörper einsetzen. In Deutschland ist es eher so, dass die Patienten Komedikationen, also zwei Substanzen für eine Indikation, eher kritisch gegenüberstehen; das ist im Ausland anders. Bei uns würde man daher eher wechseln, es sei denn, der Patient hat eine Komorbidität, braucht beispielsweise Amitryptilin wegen Depressionen und hat dann noch ein anderes Medikament zur Migräneprophylaxe. Aber der primäre Ansatz wäre wahrscheinlich – bei aller Zurückhaltung –, erst einmal das Präparat zu wechseln und dann add-on zu therapieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Vervölgyi? – Danke. Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine andere Frage, die die Dosierung von Fremanezumab betrifft. Es gibt ja zwei Dosierungsoptionen, die eigentlich gleichwertig in der Fachinformation stehen. Gibt es irgendwelche Kriterien, anhand derer man die eine oder die andere wählt, oder gibt es da Unterschiede? Dies ist auch eine Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Kliniker zuerst und dann der pU. Wer möchte? – Herr Jürgens, bitte.

Herr PD Dr. Jürgens (DMKG): Angesichts der Daten muss man sagen, dass die monatsweisen Gaben in allen Studien fraktionell besser wirksam sind als die quartalsweise Gabe. Dies erreicht aber keine statistische Signifikanz, sodass wir sie im Alltag als gleichwertig ansehen. Für die Patienten bedeutet das eine Flexibilisierung der Therapie, sodass zum Beispiel diejenigen Patienten, die beruflich bedingt viel unterwegs sind, die Möglichkeit haben, eine dreimonatliche Gabe anzuwenden. Das wäre im Prinzip der Hauptvorteil, den wir bei einer gleichwertigen Wirksamkeit sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung durch den pU. Das ist ja eben schon angesprochen worden. – Bitte schön, Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Frage an den pU zur Patientengruppe c). Da hat der G-BA als zVT BSC bestimmt. Waren in der Studie FOCUS die entsprechenden Maßnahmen erlaubt, zum Beispiel Akupunktur oder psychologische Therapien, und wenn ja, inwieweit wurden sie von den Patienten umgesetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Diessel.

Herr Diessel (Teva): Es war keine Therapie beim multimodalen Ansatz als Begleittherapie explizit vorgeschrieben; es waren aber auch keine Therapien ausgeschlossen. Das heißt, es sind sicherlich Patienten dabei, die Akupunktur und weitere nicht medikamentöse Maßnahmen erhalten haben; es war aber nicht explizit Voraussetzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Liegen bei Ihnen entsprechende Dokumentationen vor? Können Sie uns so etwas einreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pU.

Herr Diessel (Teva): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch ein paar spezifische Fragen zu Ihren nachgereichten Daten. Wir haben sie uns natürlich schon einmal angeschaut.

Sie haben in Ihrem Addendum zu Modul 4 einerseits die Daten der beiden Dosierungen getrennt ausgewertet, also die beiden Fremanezumab-Arme mit den verschiedenen Dosierungen, andererseits aber auch gemeinsam. In den Subgruppenanalysen, die Sie ebenfalls zusätzlich eingereicht haben, findet sich aber nur ein Interaktions-p-Wert. Jetzt haben wir uns gefragt: Wo kommt dieser Wert her? Kommt er aus einem der beiden Fremanezumab-Arme, also aus dem Vergleich von Placebo mit einem der beiden Fremanezumab-Arme, oder kommt er aus dem Vergleich von Placebo mit dem zusammengefassten Fremanezumab-Arm?

Wir haben das versucht nachzurechnen und sind zu dem Schluss gekommen, dass es eigentlich gar keine dieser Optionen sein kann. Deswegen frage ich nach, was Sie da gemacht haben. Das ist auch insofern relevant, weil Sie nur für diejenigen Subgruppenanalysen, für die eine signifikante Interaktion vorhanden war, die Ergebnisse geliefert haben. Das heißt, wir können das noch nicht einmal insgesamt nachrechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön.

Frau Schneller (Teva): Da müssen wir noch einmal genauer nachschauen, worauf dieser Interaktionstest basiert; das liegt jetzt aktuell noch nicht vor, sodass wir dies nachreichen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte bis Ende dieser Woche. – Okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Nachfrage dazu: Dann wären natürlich eigentlich drei Interaktions-p-Werte zu erwarten, wenn man drei verschiedene Optionen durchrechnet. Hilfreich wäre es dann auch, tatsächlich die gesamten Subgruppenanalysen zu haben, um das auch nachvollziehen zu können.

Eine weitere Frage habe ich noch. Sie betrifft die Rücklaufquoten zu dem Endpunkt „Migränetage, Reduktion um mindestens 50 Prozent“. In der Studie war es so geplant, dass alle Patienten in die Auswertung eingehen, die mindestens zehn Tage im Monat das Migränetagebuch ausgefüllt haben. Mehr Informationen als diejenige, wie viele das waren, haben wir auch nicht. Um insgesamt abschätzen zu können, wie die Situation hinsichtlich der fehlenden Werte ist, wäre es sicherlich hilfreich, eine Art Häufigkeitstabelle zu haben, wie viele Patienten wie oft in ihr Tagebuch eingetragen haben, um das nachvollziehen zu können.

Der letzte Punkt, den ich noch habe, ist die Anmerkung, dass es zu den nachgereichten Daten keine Patientencharakteristika gibt. Es ist sicherlich üblich, dass man das mit darstellt, und es ist auch für die Bewertung nicht ganz irrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schneller.

Frau Schneller (Teva): Auf die erste Frage zu den fehlenden Werten Bezug nehmend: Wir haben die „Last-Observation Carried-Forward“-Methode verfolgt. Patienten ohne Baseline-Wert wurden von der Analyse ausgeschlossen, für alle anderen Patienten wurde LOCF angewendet. Insgesamt waren da relativ geringe Inputationsraten notwendig, höchstens 10 Prozent. Auch bei dem Kopfschmerztagebuch der FOCUS-Studie sind wir da bei den Therapie-Armen Fremanezumab bei 2 bzw. 3 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, danke. Wenn Sie ohnehin Daten nachreichen, wäre es vielleicht gut, wenn Sie eine entsprechende Aufstellung dazulegen könnten. – Danke.

Frau Schneller (Teva): Zu Ihrer zweiten Anmerkung bezüglich der Baseline-Charakteristika: Dies reichen wir selbstverständlich auch noch bis Ende der Woche nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Also, Sie merken, in welche Richtung die Fragen von Herrn Vervölgyi gehen. Vor diesem Hintergrund ist es in Ihrem Interesse, wenn das nachgereicht wird. – Okay.

Weitere Fragen? – Keine. Das ist kein schlechtes Zeichen, wobei mir immer noch die Patientenpopulation a) im Kopf herumgeht, aber gut. Damit müssen wir uns noch beschäftigen. – Wenn es keine Fragen mehr gibt, brauchen wir jetzt meines Erachtens nicht lange zusammenzufassen. Aber Sie haben noch einmal die Möglichkeit, kurz darzustellen, was sich aus Ihren nachgereichten Unterlagen alles so ergibt. Dann werden wir das zu bewerten haben.

Herr Glanemann (Teva): Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Vielen Dank für die offene Diskussion, die recht kurz war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Seien Sie froh! Also, fragen Sie mal Herrn Reuter, was das möglicherweise bedeuten könnte, und dann ist es okay.

Herr Glanemann (Teva): Daher möchte ich gerne nochmals die relevanten Punkte aus unserer Sicht zusammenfassen. Insofern glauben wir, dass Fremanezumab mit den nachgereichten Daten einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patientenpopulation c) bekommen sollte, da wir die gerade diskutierten relevanten Punkte erreicht haben.

Was die Population a) angeht, so ist auch von unserer Seite absolut klar, dass die Quantifizierung hier schwerfällt und dass die Daten auch nicht ideal sind. Wir haben sie trotzdem im Sinne der Transparenz vorgelegt; ich glaube, auch das sollte berücksichtigt werden. Das HALO-Programm ist jenes Programm, das zur Zulassung des Produktes geführt hat. Die Datentransparenz darzustellen halten wir daher im Sinne der Patienten für richtig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns jetzt relativ kurz, aber trotzdem zielorientiert Rede und Antwort gestanden haben. Ich erbitte dringend, bis Freitag die von Herrn Vervölgyi angesprochenen ergänzenden Unterlagen vorzulegen. Danke, dass Sie da waren. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10:38 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-022 Fremanezumab

Stand: Mai 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Fremanezumab zur Migräneprophylaxe

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 08.06.2016): Off-Label Indikation für Valproinsäure: Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter (Beschluss des G-BA vom 16. September 2010)
- Anlage VII zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie - Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem): Valproinsäure in der Darreichungsform Retardtabletten (auch als Natriumvalproat und Valproinsäure in Kombination mit Natriumvalproat): Ausschluss einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel (Beschluss des G-BA vom 21. April 2016)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fremanezumab kein ATC-Code	
Metoprolol C07AB02 (generisch)	– Migräneprophylaxe (Metoprolol Succinat-CT 47,5 mg/ 95 mg/190 mg Retardtabletten)
Propranololhydrochlorid C07AA05 (generisch)	– Migräneprophylaxe (Propranolol-GRY® 40 mg Tabletten)
Flunarizin N07CA03 (generisch)	Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat.
Topiramate N03AX11 (generisch)	Topiramate ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramate ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung.
Clostridium botulinum Toxin Typ A, M03AX01 BOTOX® Allergan	Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	4
Indikation:	5
G-BA Beschlüsse	6
Cochrane Reviews	8
Systematische Reviews	15
Leitlinien	34
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	51
Literatur:	52

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Migräneprophylaxe durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.03.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 642 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.



Indikation:

Prophylaxe von Kopfschmerzen bei Erwachsenen mit chronischer oder episodischer Migräne, die auf prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Abkürzungen:

AE	Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events)
AED	Antiepileptika (Anti-Epileptic-Drugs)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BoNT	Botulinum-Neurotoxin
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CM	Chronische Migräne
CrI	Credible Interval
EM	Episodische Migräne
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
MAM	Menstrually Associated Migraine
MD	Mean Difference
MIDAS	Migraine Disability Assessment
MSQ	Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
OnaBoNT	Onabotulinumtoxin
OR	Odds Ratio
QoL	Lebensqualität
RR	Relatives Risiko
SEM	Standardfehler (Standard Error of the Mean)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
WHO	World Health Organization



<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [2].</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter vom 16. September 2010</p>	<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [1].</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. September 2010 die Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 11. November 2010 (BAnz. S. 4 003), beschlossen:</p> <p>I. Die Anlage VI wird im Teil A wie folgt ergänzt:</p> <p>„V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter</p> <p>1. Hinweise zur Anwendung von Valproinsäure gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL</p> <p>a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Die Verordnung darf nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen.</p> <p>b) Behandlungsziel: Klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken (≥ 50%)</p> <p>c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen: Metoprololtartrat (Ph.Eur.), Propanololhydrochlorid, Flunarizin, Topiramate, Dihydroergotamin(mesilat)</p> <p>d) Spezielle Patientengruppe: Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.</p> <p>e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten: Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation. - Schwangere Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015 [1].</p> <p>Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter</p>	<p>Beschluss vom 27.11.2015</p> <p>I. Ziffer V. des Teil A der Anlage VI wird wie folgt geändert: 1. Der Nummer 1 Buchstabe a) „Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):“ wird der Satz „Weiterhin liegen keine Hinweise für die Wirksamkeit von Valproinsäure zur Migräne-Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe auch Anlage VI Teil B Nr. VII).“ angefügt.</p> <p>2. Nummer 1 Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe:“ wird wie folgt geändert: a) Dem Wortlaut werden folgende Sätze vorangestellt: „Vor Beginn einer Therapie mit Valproinsäure muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Da Valproinsäure eine erhebliche teratogene Wirkung und ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen sowie autistischen Störungen bei Einnahme während einer Schwangerschaft hat, muss darüber umfassend aufgeklärt und die Aufklärung dokumentiert werden.“</p> <p>b) Nach dem Wort „Missbildungen“ werden die Angaben „</p>

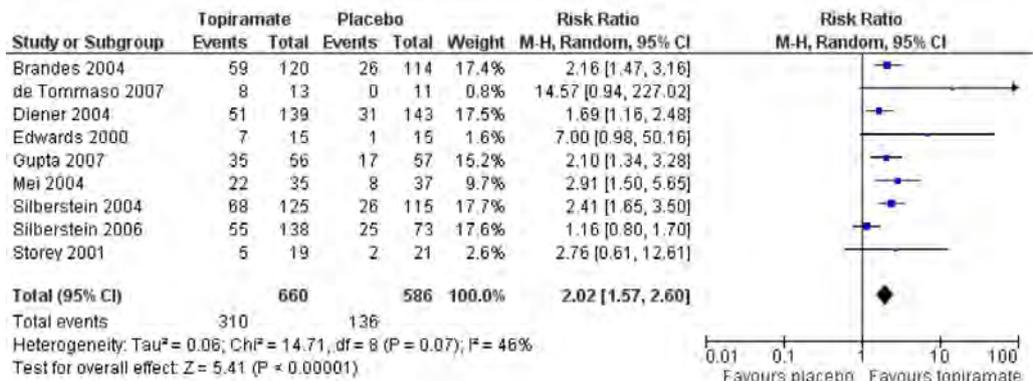


Gemeinsamer Bundesausschuss

	<p>Entwicklungsstörungen und autistischen Störungen“ eingefügt.</p> <p>c) Nach dem Satz endend auf die Wörter „eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist.“ wird der Satz „Falls keine wirksame Methode der Kontrazeption angewendet wird, ist der Einsatz von Valproinsäure kontraindiziert.“ eingefügt.</p> <p>3. Nummer 1 Buchstabe e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten:“ wird wie folgt gefasst:</p> <p>„- Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation. - Schwangere und stillende Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen. - Frauen im gebärfähigen Alter, wenn keine effektive Methode der Kontrazeption vorgenommen wird. - Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.“</p>
--	--



<p>Linde M et al., 2013 [8].</p> <p>Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To describe and assess the evidence from controlled trials on the efficacy and tolerability of topiramate for preventing migraine attacks in adult patients with episodic migraine.</p>																																																																																																																			
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit episodischer Migräne. Patienten mit chronischer Migräne ausgeschlossen</p> <p>Intervention: Topiramat Monotherapie, Dosis zwischen 50-200mg</p> <p>Komparator: Placebo, keine Intervention, andere aktive pharmakologische Intervention, nicht pharmakologische Intervention, Dosisvergleich</p> <p>Endpunkte: Kopfschmerzhäufigkeit, Ansprechen (definiert als $\geq 50\%$ Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit), QoL, UE</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Suche in Cochrane Datenbank, Medline, Embase bis Januar 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p>																																																																																																																			
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>9 RCTs mit hohem Risk of Bias</p> <p>Topiramat vs. Placebo</p> <p><u>Kopfschmerzhäufigkeit</u> (9 Studien, 1737 Patienten): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramat vs. Placebo (mean difference (MD) -1.20; 95% confidence interval (CI) -1.59 to -0.80; $I^2=39\%$). Statistisch signifikanter Vorteil für alle Dosierungen (50mg-200mg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Topiramate</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brandes 2004</td> <td>3.5</td> <td>3.5</td> <td>120</td> <td>4.5</td> <td>2.9</td> <td>114</td> <td>13.1%</td> <td>-1.00 [-1.82, -0.18]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>de Tommaso 2007 (1)</td> <td>4.5</td> <td>1.5</td> <td>13</td> <td>8.3</td> <td>3.2</td> <td>11</td> <td>3.3%</td> <td>-3.80 [-5.86, -1.74]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diener 2004 (2)</td> <td>-1.6</td> <td>2.6</td> <td>139</td> <td>-0.8</td> <td>2.5</td> <td>143</td> <td>18.0%</td> <td>-0.80 [-1.40, -0.20]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diener 2007 (3)</td> <td>4.97</td> <td>3.85</td> <td>253</td> <td>5.82</td> <td>4.36</td> <td>257</td> <td>15.2%</td> <td>-0.85 [-1.56, -0.14]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Edwards 2000</td> <td>2.63</td> <td>2.54</td> <td>9</td> <td>3.92</td> <td>2.63</td> <td>11</td> <td>2.7%</td> <td>-1.29 [-3.56, 0.98]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gupta 2007</td> <td>-4.21</td> <td>2.63</td> <td>56</td> <td>-2.16</td> <td>2.71</td> <td>57</td> <td>10.5%</td> <td>-2.05 [-3.03, -1.07]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lipton 2011</td> <td>-6.6</td> <td>3.5</td> <td>159</td> <td>-5.3</td> <td>3.6</td> <td>171</td> <td>14.2%</td> <td>-1.30 [-2.07, -0.53]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Silberstein 2004</td> <td>3.3</td> <td>2.9</td> <td>125</td> <td>4.6</td> <td>3</td> <td>115</td> <td>14.5%</td> <td>-1.30 [-2.05, -0.55]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Storey 2001</td> <td>3.31</td> <td>1.85</td> <td>19</td> <td>3.83</td> <td>2.06</td> <td>21</td> <td>8.5%</td> <td>-0.52 [-1.67, 0.63]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>893</td> <td></td> <td></td> <td>900</td> <td>100.0%</td> <td>-1.20 [-1.59, -0.80]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.13; Chi² = 13.16, df = 8 (P = 0.11); I² = 39%</p> <p>Test for overall effect: Z = 5.95 (P < 0.00001)</p>	Study or Subgroup	Topiramate			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Brandes 2004	3.5	3.5	120	4.5	2.9	114	13.1%	-1.00 [-1.82, -0.18]		de Tommaso 2007 (1)	4.5	1.5	13	8.3	3.2	11	3.3%	-3.80 [-5.86, -1.74]		Diener 2004 (2)	-1.6	2.6	139	-0.8	2.5	143	18.0%	-0.80 [-1.40, -0.20]		Diener 2007 (3)	4.97	3.85	253	5.82	4.36	257	15.2%	-0.85 [-1.56, -0.14]		Edwards 2000	2.63	2.54	9	3.92	2.63	11	2.7%	-1.29 [-3.56, 0.98]		Gupta 2007	-4.21	2.63	56	-2.16	2.71	57	10.5%	-2.05 [-3.03, -1.07]		Lipton 2011	-6.6	3.5	159	-5.3	3.6	171	14.2%	-1.30 [-2.07, -0.53]		Silberstein 2004	3.3	2.9	125	4.6	3	115	14.5%	-1.30 [-2.05, -0.55]		Storey 2001	3.31	1.85	19	3.83	2.06	21	8.5%	-0.52 [-1.67, 0.63]		Total (95% CI)			893			900	100.0%	-1.20 [-1.59, -0.80]
Study or Subgroup	Topiramate			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI				Mean Difference IV, Random, 95% CI																																																																																																								
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																																																																														
Brandes 2004	3.5	3.5	120	4.5	2.9	114	13.1%	-1.00 [-1.82, -0.18]																																																																																																												
de Tommaso 2007 (1)	4.5	1.5	13	8.3	3.2	11	3.3%	-3.80 [-5.86, -1.74]																																																																																																												
Diener 2004 (2)	-1.6	2.6	139	-0.8	2.5	143	18.0%	-0.80 [-1.40, -0.20]																																																																																																												
Diener 2007 (3)	4.97	3.85	253	5.82	4.36	257	15.2%	-0.85 [-1.56, -0.14]																																																																																																												
Edwards 2000	2.63	2.54	9	3.92	2.63	11	2.7%	-1.29 [-3.56, 0.98]																																																																																																												
Gupta 2007	-4.21	2.63	56	-2.16	2.71	57	10.5%	-2.05 [-3.03, -1.07]																																																																																																												
Lipton 2011	-6.6	3.5	159	-5.3	3.6	171	14.2%	-1.30 [-2.07, -0.53]																																																																																																												
Silberstein 2004	3.3	2.9	125	4.6	3	115	14.5%	-1.30 [-2.05, -0.55]																																																																																																												
Storey 2001	3.31	1.85	19	3.83	2.06	21	8.5%	-0.52 [-1.67, 0.63]																																																																																																												
Total (95% CI)			893			900	100.0%	-1.20 [-1.59, -0.80]																																																																																																												
	<p><u>Ansprechen</u> (definiert als $\geq 50\%$ Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit (9 Studien, 1190 Patienten): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramat vs. Placebo (OR 3.18; 95% CI 2.10 to 4.82; $I^2=46\%$). Statistisch singifkanter Vorteil für alle Dosierungen (50mg-200mg)</p>																																																																																																																			



Lebensqualität (2 Studien): Topiramat 50mg (463 Patienten): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramat im Vergleich zu Placebo für Migraine Specific Questionnaire (MSQ) sowie SF-36 körperliche Schmerzen; Topiramat 100mg (474 Patienten): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramat im Vergleich zu Placebo für MSQ; Topiramat 200mg (458 Patienten): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramat im Vergleich zu Placebo für MSQ und SF-36

Topiramat Dosisvergleich

Kopfschmerzhäufigkeit und Ansprechen: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramat 100mg und 200mg im Vergleich zu 50mg. Kein Unterschied zwischen 100mg und 200mg.

Topiramat vs. aktiven Komparator

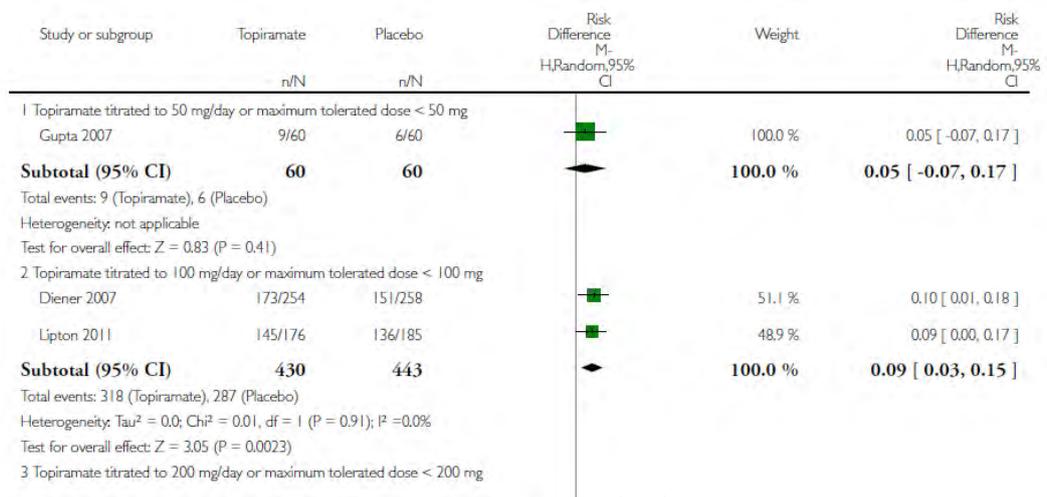
Sieben Studien verglichen Topiramat vs. einen aktiven Komparator:

- Amitriptylin (eine Studie, 330 Patienten);
- Flunarizin (eine Studie, 83 Patienten);
- Propranolol (zwei Studien, 342 Patienten);
- Sodium valproate (zwei Studien, 120 Patienten);
- Relaxation (eine Studie, 61 Patienten) (*nicht zugelassen*)

Kopfschmerzhäufigkeit und Ansprechen: kein statistisch signifikanter Unterschied zu Amitriptylin, Flunarizin, Propranolol; Statistisch signifikanter Vorteil von Topiramat vs. Valproinsäure (MD -0.90; 95% CI -1.58 to -0.22; I²=0%).

Sicherheit

Jedes UE:





	<p> Silberstein 2006 126/140 51/73 Subtotal (95% CI) 140 73 Total events: 126 (Topiramate), 51 (Placebo) Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 3.39 (P = 0.00070) </p> <p> 100.0 % 0.20 [0.08, 0.32] 100.0 % 0.20 [0.08, 0.32] </p> <p> -0.5 -0.25 0 0.25 0.5 Favours topiramate Favours placebo </p> <p> Statistisch signifikant häufiger traten in den Topiramat-Armen Geschmacksstörungen, Gewichtsverlust, Gedächtnisstörungen und Fatigue auf. </p> <p> 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren It can be concluded from this review that topiramate is of proven efficacy in migraine prevention and is suitable for routine clinical use. It must be stressed, however, that this review does not provide definite evidence for the efficacy of topiramate in the management of other aspects of the condition (eg, prodromal symptoms, aura symptoms). Likewise, the conclusions in this review cannot be extrapolated to chronic migraine, transformed migraine, or chronic daily headache. None of these conditions was considered for this review, as properly validated definitions are as yet lacking. Although adverse events were reported by a large proportion of study participants treated with topiramate, these were usually mild and of a non-serious nature. Thus it can be concluded that topiramate is reasonably well-tolerated. </p>
<p>Linde M et al., 2013 [9].</p> <p>Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews</p>	<p>1. Fragestellung To describe and assess the evidence from controlled trials on the efficacy and tolerability of valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for preventing migraine attacks in adult patients with episodic migraine.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Study participants were required to be adults (at least 16 years of age) and to meet reasonable criteria designed to distinguish migraine from tension-type headache</p> <p>Intervention: Included studies were required to have at least one arm in which valproate (valproic acid or sodium valproate or combination of the two, without concomitant use of other migraine prophylactic treatment) was given regularly</p> <p>Komparator: placebo, no intervention, active drug treatment (ie, with proven efficacy, not experimental), the same drug treatment with a clinically relevant different dose, and nonpharmacological therapies with proven efficacy in migraine</p> <p>Endpunkte: headache frequency, responders (patients with ≥ 50%reduction in headache frequency), quality of life, and adverse events.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 15 January 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <p>3. Ergebnisdarstellung Of 60 risk of bias items scored for the 10 studies, the majority of ratings were either 'unclear' (23 (38%)) or 'low' (20 (33%)) (Figure 1; Figure 2);we judged seven studies (Afshari 2012;Hering 1992; Jensen 1994; Kaniecki 1997; Kinze 2001; Klapper 1997; Mitsikostas 1997) as having a 'high' risk of bias for at least one item (Figure 2). One of these studies (Kinze 2001) was judged as having a high risk of bias for all six items assessed.</p> <p>Valproate versus placebo</p> <p><u>Divalproex sodium:</u></p>



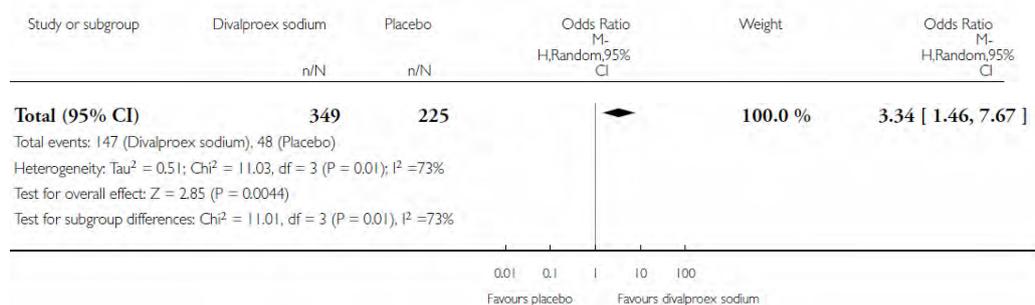
None of the four trials comparing divalproex sodium with placebo (Freitag 2002; Kaniecki 1997; Klapper 1997; Mathew 1995) reported sufficient data for us to calculate mean differences (MDs) for headache frequency, our preferred outcome measure. All four trials did, however, report data on responders. Analysis of these data showed, overall, that active treatment was significantly superior to placebo for this outcome (odds ratio (OR) 3.34; 95% confidence interval (CI) 1.46 to 7.67; 542 patients (one crossover study had 32 patients); Analysis 1.1). In clinical terms, the observed effect suggests that patients are approximately twice as likely to experience a 50% reduction in headache frequency with divalproex sodium as with placebo. Details are as follows:

- The proportion of responders with divalproex sodium was 42% (147/349; range: 30% to 66%);
- The proportion of responders with placebo was 21% (48/ 225; range 14% to 24%);
- the risk ratio (RR) for divalproex sodium versus placebo was 2.18 (95% CI 1.28 to 3.72; Analysis 1.2);
- The number needed to treat (NNT) for divalproex sodium versus placebo was 4 (95% CI 2 to 11).

It is notable that the largest of the four studies analysed (Freitag 2002; 234 patients) found no significant difference between active treatment and placebo.

Comparison: 1 Divalproex sodium versus placebo

Outcome: 1 ORs for responders (patients with \geq 50% reduction in headache frequency)



Sodium valproate

Two cross-over trials of sodium valproate (Hering 1992; Jensen 1994; 63 patients) showed a significant reduction in headache frequency (per 28-day period) in the active group compared to the placebo group (MD -4.31; 95% CI -8.32 to -0.30; Analysis 2.1). In clinical terms, the observed effect corresponds to a reduction in headache frequency of approximately four headaches per 28 days. The mean baseline headache frequency in the valproate group (reported only by Jensen 1994, and only for completers) was 6.1 headaches per 28 days.

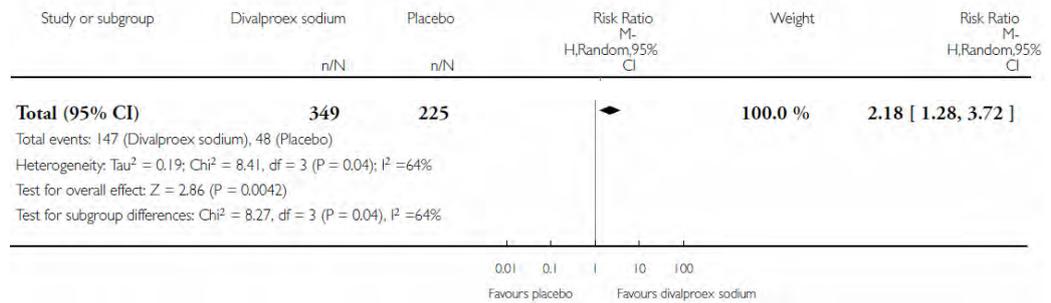
One cross-over trial (Jensen 1994; 34 patients) reported data on responders; these showed that sodium valproate was significantly superior to placebo for this outcome (OR 4.67; 95% CI 1.54 to 14.14; Analysis 2.2). In clinical terms, the observed effect suggests that patients are nearly three times as likely to experience a \geq 50% reduction in headache frequency with sodium valproate as with placebo. Details are as follows:

- The proportion of responders with sodium valproate was 50% (17/34);
- The proportion of responders with placebo was 18% (6/34);
- The RR for sodium valproate versus placebo was 2.83 (95% CI 1.27 to 6.31; Analysis 2.3);
- The NNT for sodium valproate versus placebo was 3 (95% CI 2 to 9).



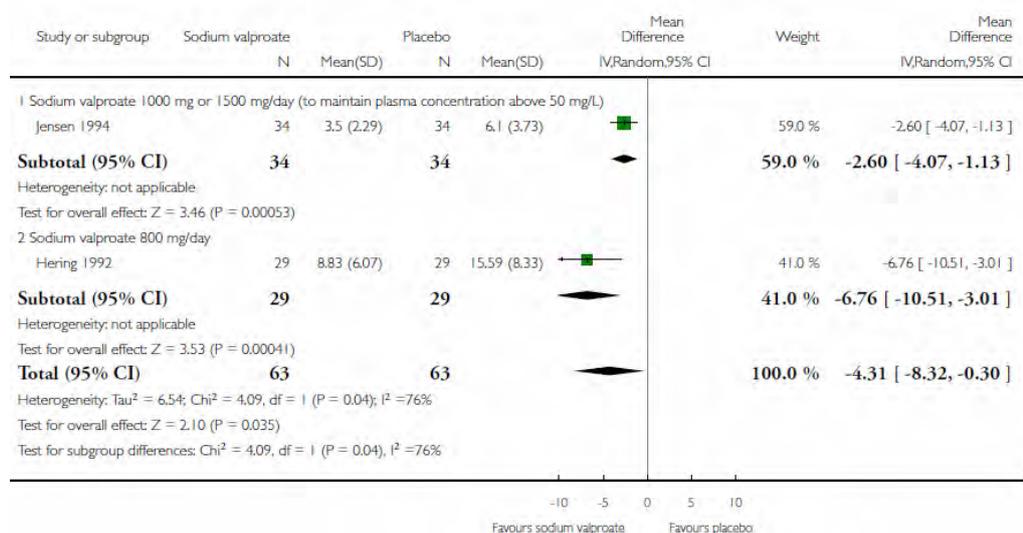
Comparison: 1 Divalproex sodium versus placebo

Outcome: 2 RRs for responders (patients with $\geq 50\%$ reduction in headache frequency)



Comparison: 2 Sodium valproate versus placebo

Outcome: 1 Headache frequency (post-treatment)



Sodium valproate versus flunarizine

One parallel-group trial (Mitsikostas 1997) compared sodium valproate with flunarizine. There was no significant difference between sodium valproate and flunarizine in the proportion of responders (OR 1.07; 95% CI 0.28 to 4.12; 41 patients).

Divalproex sodium versus propranolol

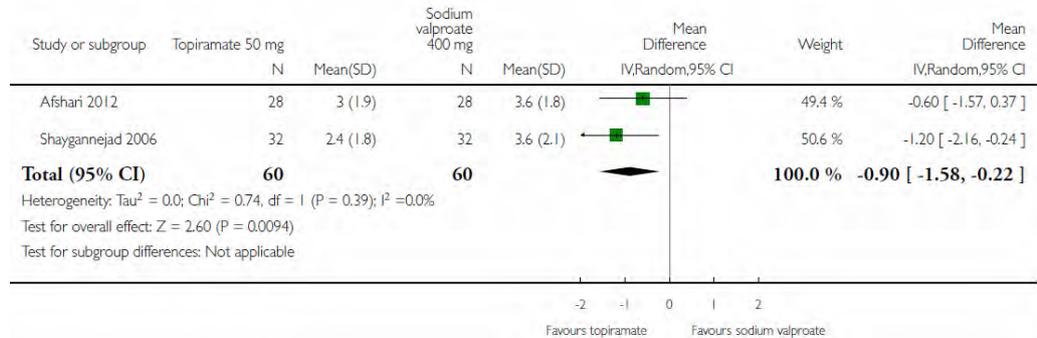
A further (cross-over) trial using an active comparator examined divalproex sodium versus propranolol (Kaniecki 1997). There was no significant difference between treatments in the proportion of responders (OR 1.15; 95% CI 0.41 to 3.18; 32 patients).

Sodium valproate versus topiramate

Two fairly small studies compared topiramate 50 mg with sodium valproate 400 mg. Afshari 2012 did not demonstrate a significant difference in mean headache frequency during treatment (MD - 0.60; 95%CI -1.57 to 0.37; 56 participants). On the basis of their statistical analysis, the authors of Shaygannejad 2006 found no significant differences in efficacy between the two drugs. However, our analysis of post-treatment mean headache frequencies demonstrated a slight but significant advantage for topiramate over valproate (MD -1.20; 95%CI -2.16 to -0.24; 32 (cross-over) participants). The pooled results of these two studies indicate a significant difference between topiramate and sodium valproate, in favour of topiramate, for this outcome (MD -0.90; 95% CI -1.58 to -0.22). In clinical terms, the observed effect corresponds to a reduction in headache



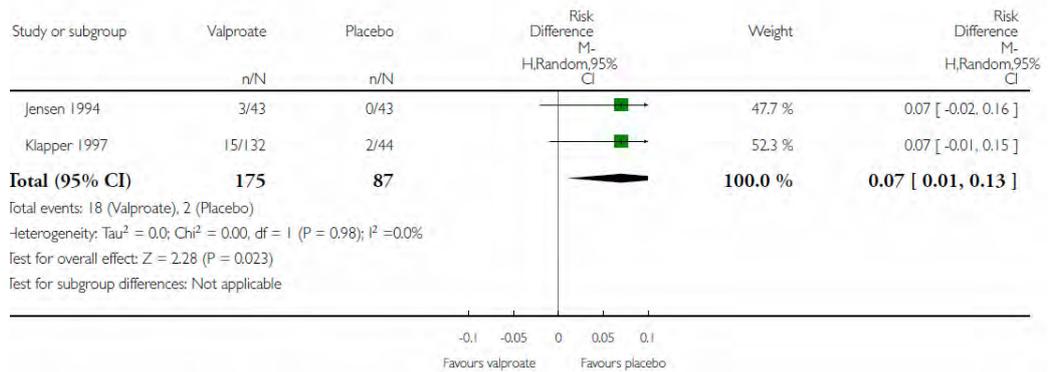
frequency of approximately one headache per 28 days with topiramate versus sodium valproate. The median baseline headache frequency in the topiramate groups of the two trials was 6.1 headaches per 28 days (mean 6.1; range: 5.4 to 6.8). It should be noted that the doses used in these two studies are not those used in routine clinical practice for the management of migraine.



Safety

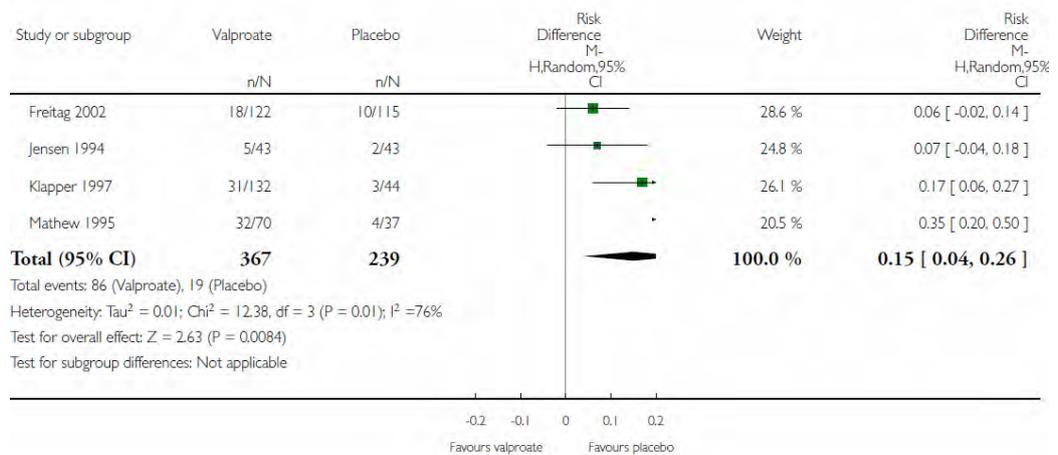
Comparison: 7 Safety of sodium valproate and divalproex sodium versus placebo

Outcome: 3 Dizziness/vertigo



Comparison: 7 Safety of sodium valproate and divalproex sodium versus placebo

Outcome: 4 Nausea





Comparison: 7 Safety of sodium valproate and divalproex sodium versus placebo					
Outcome: 5 Tremor					
Study or subgroup	Valproate	Placebo	Risk Difference M- H,Random,95% CI	Weight	Risk Difference M- H,Random,95% CI
	n/N	n/N			
Jensen 1994	1/43	0/43		35.6 %	0.02 [-0.04, 0.09]
Klapper 1997	10/132	0/44		39.3 %	0.08 [0.02, 0.13]
Mathew 1995	9/70	0/37		25.1 %	0.13 [0.04, 0.22]
Total (95% CI)	245	124		100.0 %	0.07 [0.01, 0.13]
Total events: 20 (Valproate), 0 (Placebo)					
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 4.27, df = 2 (P = 0.12); I ² = 53%					
Test for overall effect: Z = 2.45 (P = 0.014)					
Test for subgroup differences: Not applicable					

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Valproate has been investigated in 10 independent clinical trials, the results of which are generally consistent. It can be concluded from this review that valproate is of proven efficacy in migraine prevention and is suitable for routine clinical use. Although adverse events were reported by a large proportion of migraine patients treated with valproate, these were usually mild and of a non-serious nature. Thus it can be concluded that valproate is reasonably well tolerated. One important caveat should be noted: valproate is known to be teratogenic (Morrell 2003), and appropriate caution must accordingly be used when prescribing to women of childbearing age.



**Guo Y et al.,
2012 [3].**

Meta-analysis
of efficacy of
topiramate in
migraine
prophylaxis

1. Fragestellung
To evaluate the treatment effects and safety of topiramate in migraine prophylaxis.

2. Methodik

Population: Migraine patients diagnosed by the criteria of ICHD-I (diagnose criteria 1.2.3 Treatment)

Intervention: topiramate 100–200 mg per day

Komparator: placebo

Endpunkte: Efficacy: responder rate (response defined as at least a 50% reduction in average monthly migraine frequency) and change in mean monthly number of migraine days. Adverse events: number of subjects exhibiting at least one adverse event.

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1995 – 05/2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (k.A.)

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scores

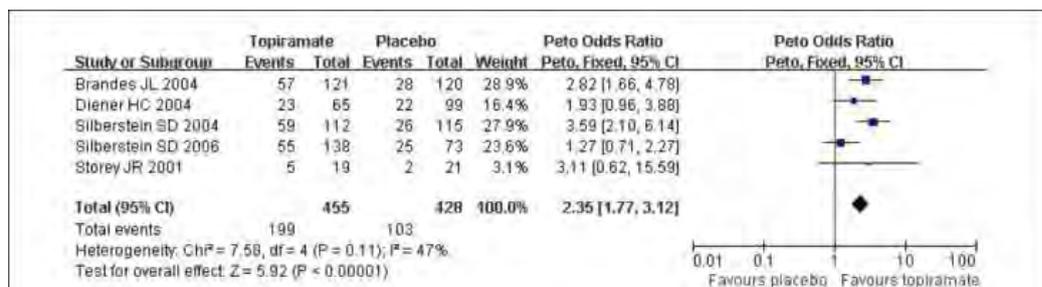
3. Ergebnisdarstellung

Studies	Subjects	Treatment	Dosage ^a (oral administration)	Course (week)	Number (T/C) ^b	Age (T/C)	Index
Brandes <i>et al</i> (2004) ^[4]	Migraine with/without aura	T/C	100/200 mg/d	26	121/120	12–65	Responder rate, change of mean monthly migraine days
Silberstein <i>et al</i> (2004) ^[5]	Migraine	T/C	100/200 mg/d	26	117/117	12–65	Responder rate
Silberstein <i>et al</i> (2007) ^[6]	Chronic migraine	T/C	100 mg/d	16	153/153	18–65	Change of mean monthly migraine days, adverse events
Silberstein <i>et al</i> (2006) ^[10]	Migraine with/without aura	T/C	200 mg/d	20	138/73	18–64	Responder rate
Storey <i>et al</i> (2001) ^[11]	Migraine with/without aura	T/C	200 mg/d	16	19/21	19–62	Responder rate
Diener <i>et al</i> (2004) ^[12]	Migraine with/without aura	T/C	100/200 mg/d	26	143/143	12–65	Responder rate, change of mean monthly migraine days
Diener <i>et al</i> (2007) ^[13]	Chronic migraine	T/C	100 mg/d	16	32/27	18–65	Change of mean monthly migraine days, adverse events
Silberstein <i>et al</i> (2009) ^[14]	Migraine with/without aura	T/C	100 mg/d	16	153/154	18–74	Adverse events

a: target dose: patients were started on topiramate or placebo 25 mg per day, and the daily dose was increased by 25 mg weekly until patients reached the target dose or their maximum tolerated dose. b: T: experimental group (topiramate); C: control group (placebo).

Comparison of effects of topiramate 200 mg/d and placebo on responder rate

Regarding the comparison of topiramate 200 mg/d with placebo, five studies reported outcomes for responder rate. There was no significant heterogeneity among the studies ($I^2 = 47\%$), and the data were calculated using a fixed effects model. Topiramate 200 mg/d was clearly superior to placebo with OR for a responder rate of 2.35 (95% CI: 1.77–3.12, $P < 0.01$; Figure 2).

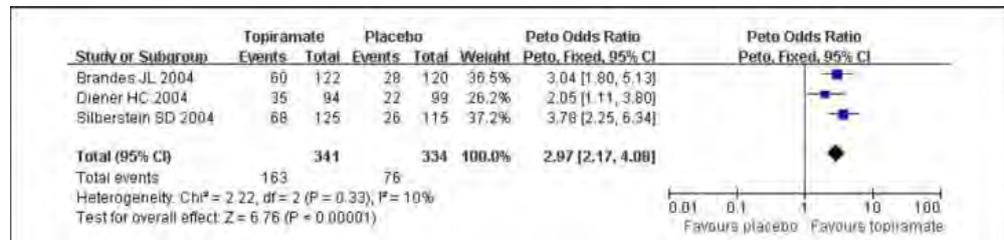


Comparison of topiramate 100 mg/d with placebo on responder rate

Three studies reported outcomes for responder rate. There was no significant heterogeneity among the studies ($I^2 = 10\%$, $P = 0.33$), and the data were calculated using the fixed effects model. Topiramate 100 mg/d was significantly superior to placebo



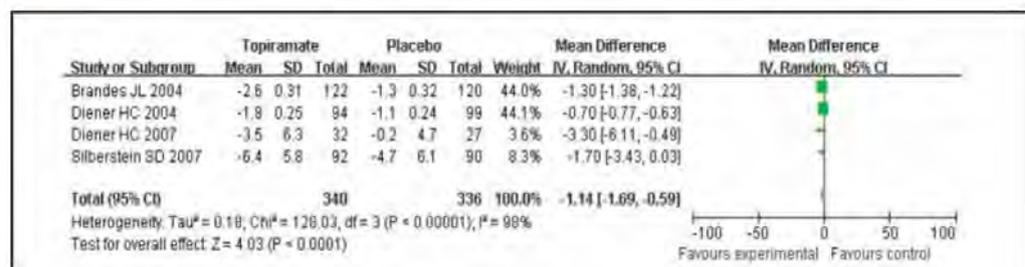
with OR for a responder rate of 2.97 (95% CI: 2.17–4.08, $P < 0.01$; Figure 3).



Mean monthly migraine days after topiramate prophylaxis

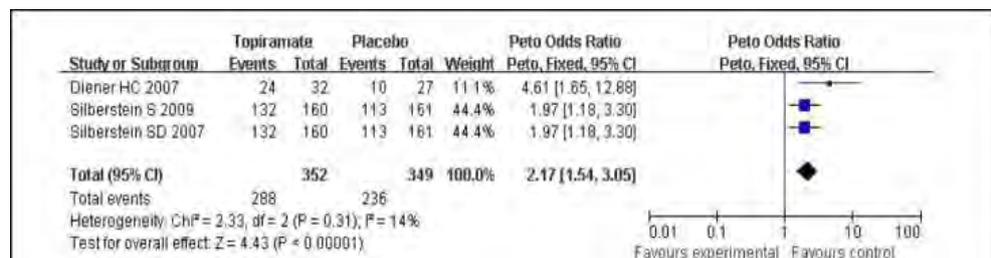
Regarding comparison of topiramate 100 mg/d with placebo, four studies reported outcomes for the change in mean monthly migraine days. The data were calculated using a random effects model because of significant heterogeneity among the studies ($I^2 = 98\%$, $P < 0.01$). Topiramate 100 mg/d was significantly superior to placebo with MD for reduction of mean monthly migraine days ($P < 0.01$; Figure 4).

Figure 4



Adverse events

Regarding the comparison of topiramate (100 mg/d) with placebo, three studies reported the total incidence rate of adverse events. There was no significant heterogeneity among the studies ($I^2 = 14\%$, $P = 0.31$), and the data were calculated using a fixed effects model. The total incidence rate of adverse events of topiramate 100 mg/d was higher than that of placebo ($P < 0.01$). The most common adverse events in the topiramate group were paresthesia, nausea, anorexia, weight loss, upper respiratory tract infection, and fatigue.



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, the results revealed that topiramate is effective in migraine prophylaxis. The responder rate and reduction in mean monthly number of migraine days were found to be better in the treatment than in the placebo group, and the drug was found to be generally safe. As the number of included studies was small, and there was heterogeneity among studies, the conclusion requires confirmation in future. More high-quality randomized controlled clinical trials are needed to provide more robust evidence for the efficacy of topiramate in migraine prophylaxis.

5. Kommentare zum Review



	<p><i>Die empfohlene Dosierung laut Fachinformation liegt bei 25-100mg</i></p>
<p>Mulleners WM et al., 2015 [10]. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review.</p>	<p>1. Fragestellung The efficacy of several antiepileptics in the preventive treatment of episodic migraine in adults has been systematically reviewed. Because many trial reports have been published since then, an updated systematic review was warranted.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: prevention of migraine; adults 16 years or older Intervention: Only drugs used for the treatment of epilepsy or status epilepticus, commercially available and suitable for outpatient use in either Europe or the United States (US) were considered. Komparator: placebo, no intervention, active drug or non-pharmacological treatments (with proven efficacy), and same drug treatments with a clinically relevant different dose. Endpunkte: headache frequency (both in continuous and dichotomous format), quality of life and adverse, events (AEs), obtained directly from patients, were collected. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966 - 01/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Qualitätsbewertung der Studien: durchgeführt und Ergebnisse dargestellt, jedoch Instrument nicht benannt</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung Topiramate</p> <p>The combined analysis of nine trials showed a significant reduction in headache frequency in the active group compared to placebo of about one attack per 28 days. Likewise, patients were twice as likely to experience a $\geq 50\%$ reduction in frequency with topiramate as with placebo. The 100 and 200mg target doses were significantly superior to 50 mg in both outcomes, but did not differ from each other.</p> <p>The combined analyses of two studies found favorable results of topiramate across dose ranges for quality of life on various domains of the disease-specific MSQ, but the generic SF-36 was more equivocal (only two of 24 analyses pointed in this direction).</p> <p>Seven trials examined several doses of topiramate against active comparators (amitriptyline 50–100mg), flunarizine 5mg , propranolol 80mg and 160mg, sodium valproate 400mg and relaxation therapy. Mean headache frequencies demonstrated a slight but significant advantage for topiramate over valproate, and relaxation was superior in change from baseline in MSQ. It should be noted that most of these studies were probably not powered to detect superiority of any compound, and that the doses in some studies were lower than those used in routine clinical management.</p>



Table 2. Topiramate main outcomes.

Efficacy against placebo			
Responders (OR (95% CI))	3.18 (2.10, 4.82)		
Frequency (MD (95% CI))	-1.20 (-1.59, -0.80)		
Dose ranges vs placebo			
Responders (OR (95% CI))			
<i>daily dose titrated up to</i>			
50 mg	100.0 %	2.35 [1.60, 3.44]	
100 mg	100.0 %	3.49 [2.23, 5.45]	
200 mg	100.0 %	2.49 [1.61, 3.87]	
Frequency (MD (95% CI))			
<i>daily dose titrated up to</i>			
50 mg	100.0 %	-0.95 [-1.95, 0.04]	
100 mg	100.0 %	-1.15 [-1.58, -0.71]	
200 mg	100.0 %	-0.94 [-1.53, -0.36]	
Quality of life			
<i>Daily dose titrated up to</i>			
	50 mg/d (MD (95% CI))	100 mg/d (MD (95% CI))	200 mg/d (MD (95% CI))
MSQ-role function restrictive	5.83 (2.25, 9.41)	10.08 (6.55, 13.60)	10.36 (6.68, 14.04)
MSQ-role function preventive	ns	6.39 (3.37, 9.41)	5.06 (1.87, 8.25)
MSQ-emotional function	4.58 (0.61, 8.54)	10.22 (6.31, 14.14)	8.45 (4.38, 12.52)
SF-36 role physical	ns	ns	8.59 (0.65, 16.52)
SF-36 bodily pain	4.35 (0.04, 8.66)	ns	ns
AEs			
<i>Daily dose titrated up to</i>			
	50 mg/d (NNH (95% CI))	100 mg/d (NNH (95% CI))	200 mg/d (NNH (95% CI))
Any AE	ns	11 (7, 33)	5 (3, 12)
Anorexia	ns	17 (10, 50)	12 (8, 20)
Fatigue	ns	25 (17, 100)	12 (8, 25)
Memory problems	ns	25 (17, 100)	12 (9, 17)
Nausea	ns	ns	17 (9, 50)
Paresthesia	ns	3 (2, 6)	2 (2, 3)
Taste disturbance	7 (5, 14)	14 (8, 100)	7 (5, 11)
Weight loss	25 (14, 100)	17 (11, 33)	11 (8, 14)
Withdrawals due to AE	2%–17%	8%–29%	11%–44%

MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; MD: mean difference; OR: odds ratio; CI: confidence interval; SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey; NNH: numbers-needed-to-harm; AE: adverse event; ns: not significant.

Valproat

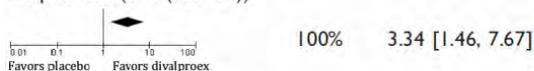
Two cross-over trials of sodium valproate showed a significant reduction in headache frequency in the active compared to the placebo group of approximately four headaches per 28 days. Four placebo-controlled divalproex sodium trials showed that with active treatment patients are twice as likely to experience a >50% reduction in headache frequency. One trial found that sodium valproate was significantly superior to placebo for this outcome. We have not identified any placebo-controlled studies reporting quality-of-life outcome measures. Comparisons with flunarizine and propranolol were not significantly different between treatments.



Table 3. Valproate main outcomes.

Efficacy

Responders (OR (95% CI))



Frequency (MD (95% CI))



Dose ranges: no pooled data

Quality of life

No pooled data

AEs

	NNH (95% CI)
Any AE	ns
Asthenia/fatigue	ns
Dizziness/vertigo	14 (8, 100)
Nausea	7 (4, 25)
Tremor	14 (8, 100)
Weight gain	ns
Withdrawal due to AE	8%–19%

MD: mean difference; OR: odds ratio; CI: confidence interval;
NNH: numbers-needed-to-harm; AE: adverse event; ns: not significant.

AE rates for sodium valproate and divalproex sodium were higher than for placebo and resulted in withdrawal rates between 8% and 19%.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Both sodium valproate and topiramate significantly reduce mean monthly headache frequency approximately four and one days, respectively. Patients are more than twice as likely to have a >50% reduction in headache frequency with divalproex sodium or topiramate than with placebo. Topiramate significantly improves quality of life compared to placebo

It can be concluded from this review that sodium valproate, divalproex sodium, and topiramate are of proven efficacy in migraine prevention and are suitable for routine clinical use. Convincing evidence for efficacy differences with amitriptyline, flunarizine, propranolol or relaxation is lacking, although topiramate may be marginally better than valproate. One important caveat should be noted: These drugs are known to or may be teratogenic, and appropriate caution must be used when prescribing to women of child-bearing age.

Although AEs are reported by a large proportion of migraine patients treated with sodium valproate/divalproex sodium or topiramate, these are usually mild and of a non-serious nature. On a case-to-case basis, rational prescriber preferences may be appreciated because of differences in side effect profiles.

5. Kommentare zum Review

Heterogenität unzureichend dargestellt

Jackson JL et al., 2012 [6].

Botulinum toxin A for prophylactic

1. Fragestellung

To assess botulinum toxin A for the prophylactic treatment of headaches in adults.

- Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse für Migräne dargestellt -

2. Methodik

Population: Erwachsene Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne oder



treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis.

Siehe auch:
Kim M et al., 2014 [7].

Botulinum toxin type A for prophylactic treatment of chronic migraine

Spannungskopfschmerz. Ergebnisse wurden separat für episodische und chronische Migräne dargestellt.

Intervention: Botulinum Toxin A in Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen Analgetika

Komparator: Placebo, keine Intervention, andere aktive pharmakologische Intervention, nicht pharmakologische Intervention

Endpunkte: Belastung durch Kopfschmerzen (definiert als die Häufigkeit der Kopfschmerzen mit der Intensität), Häufigkeit, Intensität, Schwere, Dauer, Verbesserung um $\geq 50\%$ des Kopfschmerzes, UE

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Medline, Embase und Cochrane Datenbank bis 2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Für episodische Migräne: 10 (1938 Patienten); für chronische Migräne 7 Studien (795 Patienten für Placebo-Vergleich, 300 für Topiramat-Vergleich, 250 für Amitriptylin-Vergleich)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias und Jadad Tool

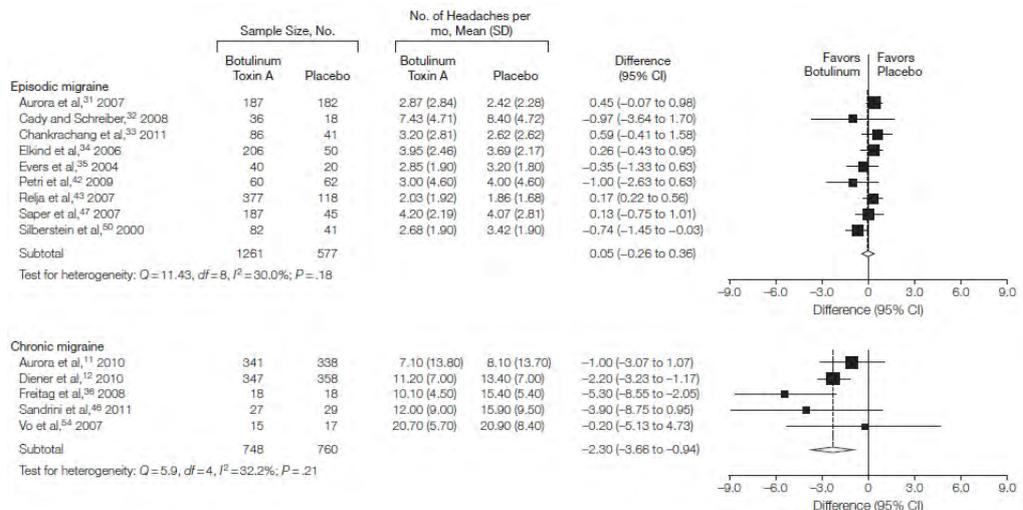
3. Ergebnisdarstellung

Botulinum Toxin A vs. Placebo

Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat:

Chronische Migräne (9 Studien): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Botulinum Toxin A vs. Placebo (MD -2.30 headaches per month; 95% CI, -3.66 to -0.94 ; $Q=5.9$, $df=4$, $I^2=32.2\%$; $P=.21$).

Episodische Migräne (5 Studien): Kein statistisch signifikanter Unterschied



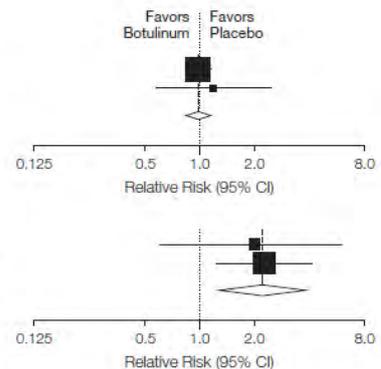
Rückgang der Migränehäufigkeit um $\geq 50\%$ (4 Studien):

Chronische Migräne (2 Studien): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Botulinum Toxin A vs. Placebo (RR, 2.21; 95% CI, 1.30-3.78; $Q=0.03$, $I^2=0.0\%$; $P=.86$)

Episodische Migräne (5 Studien): Kein statistisch signifikanter Unterschied



	No. of Participants With 50% Reduction in Headaches per mo/Total No.		Relative Risk (95% CI)
	Botulinum Toxin A	Placebo	
Episodic migraine			
Aurora et al. ³¹ 2007	109/184	109/182	0.99 (0.84-1.10)
Evers et al. ³⁵ 2004	12/40	5/15	1.20 (0.59-2.40)
Subtotal	121/224	114/197	1.00 (0.85-1.18)
Test for heterogeneity: $Q = 0.27, I^2 = 0.0\%; P = .61$			
Chronic migraine			
Freitag et al. ³⁶ 2008	6/18	3/18	2.00 (0.59-6.80)
Sandini et al. ⁴⁶ 2011	19/27	9/29	2.30 (1.30-4.10)
Subtotal	25/45	12/47	2.21 (1.30-3.78)
Test for heterogeneity: $Q = 0.03, I^2 = 0.0\%; P = .86$			



Botulinum Toxin A vs. aktiven Komparator

Chronische Migräne: kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Amitriptylin, Topiramate oder Valproat

Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Studienqualität:

There was no relationship between total Jadad score and outcomes or between Jadad scores of more than 3 vs 3 or less and study outcomes.

There was no relationship between the outcomes and intention-to-treat analysis ($P = .74$), concealed allocation ($P = .40$), adequacy of sequence generation ($P = .17$), industry sponsorship ($P = .16$), blinding ($P = .37$), or dropouts ($P = .40$).

Sicherheit (zusammen berichtet für Spannungskopfschmerz und Migräne)

Botulinum Toxin A führte statistisch signifikant häufiger zu UE, aber nicht zu höheren Abbruchraten.

Statistisch signifikant häufiger traten Blepharoptosis (RR 9,5; 95% CI, 4,7 bis 18,9), Muskelschwäche (RR 8,9; 95% CI, 2,5 bis 30,9), Nackenschmerzen (RR 4,7; 95% CI, 3,2 bis 6,9), Nackensteifigkeit (RR 3,2; 95% CI, 1,9 bis 5,6), Parästhesien (RR 3,3; 95% CI, 1,3 bis 7,9), und Spannen der Haut (RR 3,6; 95% CI, 1,6 bis 8,3).

Adverse Effect	No./Total No. of Participants		Relative Risk (95% CI)	Heterogeneity		
	Botulinum Toxin A	Placebo		Q	df	P, %
Any adverse effect	1672/2955	1268/2756	1.25 (1.14-1.36)	61.9	24	61.2
Withdrawals, any cause	1843/4630	1456/4606	1.04 (0.85-1.27)	16.74	22	0
Blepharoptosis	136/1797	13/1300	9.5 (4.7-18.9)	16.07	12	25.3
Bruising	8/784	12/757	0.73 (0.27-2.00)	5.44	6	0
Dizziness	24/1038	13/769	1.15 (0.55-2.43)	5.28	8	0
Injection site pain	66/1651	42/1334	1.00 (0.72-1.54)	14.56	15	0
Muscle weakness	358/1706	25/1077	8.9 (2.5-30.9)	77.28	11	85.8
Nausea	11/646	5/426	1.72 (0.55-5.40)	0.80	4	0
Neck pain	230/1205	30/828	4.7 (3.2-6.9)	5.09	5	1.8
Neck stiffness	56/395	16/372	3.2 (1.9-5.6)	1.30	3	0
Parasthesia	54/1794	18/1316	3.3 (1.3-7.9)	29.15	12	0
Skin tightness	30/580	7/508	3.6 (1.6-8.3)	0.93	4	0

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our analyses suggest that botulinum toxin A may be associated with improvement in the frequency of chronic migraine and chronic daily headaches, but not with improvement in the frequency of episodic migraine. However, the association of botulinum toxin A with clinical benefit was small. Botulinum toxin A was associated with a reduction in the number of headaches per month from 19.5 to 17.2 for chronic migraine. There does not appear to be a difference in outcomes when botulinum toxin A is injected in a fixed schedule, when certain muscle groups are injected, or when botulinum toxin A is injected using a follow-the-pain method. We found no differences in outcomes between injecting once or performing 3 injections at 90-day intervals. There was no difference in the



	number of muscle groups injected or the total botulinum toxin A dose used and study outcomes.																																																																																																																																															
<p>He A et al., 2017 [4]. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis</p>	<p>1. Fragestellung we compared several preventative medications for migraine patients by using the approach of network meta-analysis (NMA)</p>																																																																																																																																															
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: migraine patients Intervention: Nicht spezifiziert, siehe Tabelle in der Ergebnisdarstellung Komparator: Nicht spezifiziert Endpunkte: monthly migraine headache days, headache frequency, the percentages of patients with at least 50% reductions in migraine attacks (efficacy), the number of patients with all adverse events such as nausea, somnolence or dizziness (safety) and the number of patients who withdrew from studies (tolerability). Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): nicht angegeben Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 32 RCTs (n = 6052) Qualitätsbewertung der Studien: Jaded scale</p>																																																																																																																																															
	<p>3. Ergebnisdarstellung As suggested by both the node splitting method (P-value > 0.05) and net heat plots, there is no significant inconsistency between direct and indirect evidence for the majority of comparisons. Therefore, we concluded that the consistency model is valid in our NMA.</p> <p>Table 1 Studies identified for the NMA with interventions and outcomes evaluated</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Author, Year</th> <th>Center</th> <th>Design</th> <th>Blind</th> <th>Mechanism of action</th> <th>Intervention</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Silberstein et al., 2013 [42]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Gabapentin vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Afshari et al., 2012 [41]</td><td>Mono</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Valproate</td></tr> <tr><td>Lipton et al., 2011 [40]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Holroyd et al., 2010 [39]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>β blocker</td><td>Propranolol vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Dodick et al., 2009 [38]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Amitriptyline</td></tr> <tr><td>Ashtari et al., 2008 [37]</td><td>Mono</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Propranolol</td></tr> <tr><td>Silberstein et al., 2007 [36]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Gupta et al., 2007 [35]</td><td>Mono</td><td>Crossover</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Diener et al., 2007 [33, 34]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Diener et al., 2007 [33, 34]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Tommaso et al., 2007 [32]</td><td>Mono</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Silberstein et al., 2006 [31]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Shaygannejad et al., 2006 [30]</td><td>Mono</td><td>Crossover</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Valproate</td></tr> <tr><td>Brandes et al., 2006 [29]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Silberstein et al., 2004 [28]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Mei et al., 2004 [27]</td><td>Mono</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Diener et al., 2004 [26]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Propranolol</td></tr> <tr><td>Brandes et al., 2004 [25]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Freitag et al., 2002 [24]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Divalproex vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Storey et al., 2001 [23]</td><td>Mono</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Topiramate vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Mathew et al., 2001 [22]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Double</td><td>Anticonvulsants</td><td>Gabapentin vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Klapper, 1997 [21]</td><td>Multi</td><td>RCT</td><td>Single</td><td>Anticonvulsants</td><td>Divalproex vs. Placebo</td></tr> <tr><td>Kaniecki, 1997 [20]</td><td>Mono</td><td>RCT</td><td>Single</td><td>Anticonvulsants</td><td>Divalproex vs. Propranolol</td></tr> </tbody> </table>	Author, Year	Center	Design	Blind	Mechanism of action	Intervention	Silberstein et al., 2013 [42]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Gabapentin vs. Placebo	Afshari et al., 2012 [41]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Valproate	Lipton et al., 2011 [40]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo	Holroyd et al., 2010 [39]	Multi	RCT	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo	Dodick et al., 2009 [38]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Amitriptyline	Ashtari et al., 2008 [37]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Propranolol	Silberstein et al., 2007 [36]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo	Gupta et al., 2007 [35]	Mono	Crossover	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo	Diener et al., 2007 [33, 34]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo	Diener et al., 2007 [33, 34]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo	Tommaso et al., 2007 [32]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo	Silberstein et al., 2006 [31]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo	Shaygannejad et al., 2006 [30]	Mono	Crossover	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Valproate	Brandes et al., 2006 [29]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo	Silberstein et al., 2004 [28]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo	Mei et al., 2004 [27]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo	Diener et al., 2004 [26]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Propranolol	Brandes et al., 2004 [25]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo	Freitag et al., 2002 [24]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Divalproex vs. Placebo	Storey et al., 2001 [23]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo	Mathew et al., 2001 [22]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Gabapentin vs. Placebo	Klapper, 1997 [21]	Multi	RCT	Single	Anticonvulsants	Divalproex vs. Placebo	Kaniecki, 1997 [20]	Mono	RCT	Single	Anticonvulsants
Author, Year	Center	Design	Blind	Mechanism of action	Intervention																																																																																																																																											
Silberstein et al., 2013 [42]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Gabapentin vs. Placebo																																																																																																																																											
Afshari et al., 2012 [41]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Valproate																																																																																																																																											
Lipton et al., 2011 [40]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo																																																																																																																																											
Holroyd et al., 2010 [39]	Multi	RCT	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo																																																																																																																																											
Dodick et al., 2009 [38]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Amitriptyline																																																																																																																																											
Ashtari et al., 2008 [37]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Propranolol																																																																																																																																											
Silberstein et al., 2007 [36]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo																																																																																																																																											
Gupta et al., 2007 [35]	Mono	Crossover	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo																																																																																																																																											
Diener et al., 2007 [33, 34]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo																																																																																																																																											
Diener et al., 2007 [33, 34]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo																																																																																																																																											
Tommaso et al., 2007 [32]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo																																																																																																																																											
Silberstein et al., 2006 [31]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo																																																																																																																																											
Shaygannejad et al., 2006 [30]	Mono	Crossover	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Valproate																																																																																																																																											
Brandes et al., 2006 [29]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo																																																																																																																																											
Silberstein et al., 2004 [28]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo																																																																																																																																											
Mei et al., 2004 [27]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo																																																																																																																																											
Diener et al., 2004 [26]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Propranolol																																																																																																																																											
Brandes et al., 2004 [25]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo																																																																																																																																											
Freitag et al., 2002 [24]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Divalproex vs. Placebo																																																																																																																																											
Storey et al., 2001 [23]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo																																																																																																																																											
Mathew et al., 2001 [22]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Gabapentin vs. Placebo																																																																																																																																											
Klapper, 1997 [21]	Multi	RCT	Single	Anticonvulsants	Divalproex vs. Placebo																																																																																																																																											
Kaniecki, 1997 [20]	Mono	RCT	Single	Anticonvulsants	Divalproex vs. Propranolol																																																																																																																																											



Diener et al., 1996 [19]	Multi	RCT	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo
Bendtsen et al., 1996 [18]	Mono	Crossover	Double	Antidepressive	Amitriptyline vs. Placebo
Mathew et al., 1995 [17]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Divalproex vs. Placebo
Hering and Kuritzky, 1992 [16]	Mono	Crossover	Double	Anticonvulsants	Valproate vs. Placebo
Pradalier et al., 1989 [15]	Multi	RCT	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo
Mikkelsen et al., 1986 [14]	Mono	Crossover	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo
Sadeghian and Motiei-Langroudi, 2015 [45]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Valproate vs. Placebo
Sarchielli et al., 2014 [44]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Valproate vs. Placebo
Nofal et al., 2014 [43]	Moni	RCT	Double	Anticonvulsants	Gabapentin vs. Placebo

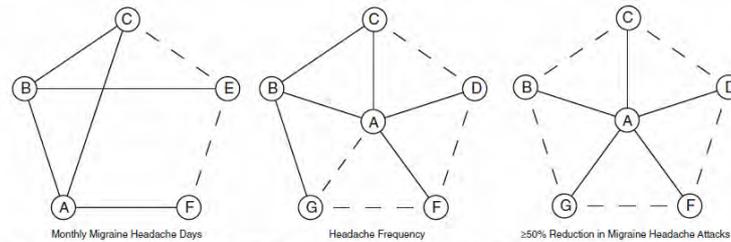


Fig. 2 Network plots of eligible comparisons of migraine intervention (monthly migraine headache days; headache frequency; $\geq 50\%$ reduction in migraine headache attacks). A: Placebo; B: Topiramate; C: Propranolol; D: Gabapentin; E: Amitriptyline; F: Divalproex; G: Valproate. Direct comparisons were connected by solid lines whereas indirect comparisons were connected by dashed lines

Pairwise comparison using conventional meta-analysis

A total of ten direct comparisons with respect to each endpoint were produced by using pairwise meta-analysis. Patients with topiramate exhibited significantly less average headache days, less headache frequency, a higher likelihood of at least 50% reduction compared to those with placebo (migraine headache days: -0.28 , 95% CI = -0.53 to -0.03 ; headache frequency: -0.31 , 95% CI = -0.45 to -0.17 ; $\geq 50\%$ reduction: OR = 2.33 , 95% CI = 1.58 – 3.42). However, patients with topiramate appeared to have significantly higher risk of all-adverse events and withdrawal due to adverse events compared to those with placebo (all-adverse events: OR = 1.35 , 95% CI = 1.06 – 1.73 , withdrawal due to adverse events: OR = 2.08 , 95% CI = 1.56 – 2.78). Patients with propranolol exhibited a significantly less average headache days but higher risk of all-adverse events, somnolence and withdrawal due to adverse events compared to those with placebo (migraine headache days: -0.29 , 95% CI = -0.49 to -0.09 ; all-adverse events: OR = 2.02 , 95% CI = 1.05 – 4.08 , somnolence: OR = 4.33 , 95% CI = 1.21 to 15.53 , withdrawal due to adverse events: OR = 1.87 , 95% CI = 1.09 to 3.09).

Patients treated with amitriptyline or divalproex exhibited a reduced headache days or headache frequency as well as a better performance in at least 50% reduction in headache attacks compared to those with placebo (amitriptyline: headache frequency: -0.36 , 95% CI = -0.62 to -0.10 ; $\geq 50\%$ reduction: OR = 1.81 , 95% CI = 1.03 – 3.20 ; divalproex: migraine headache days: -0.40 , 95% CI = -0.61 to -0.18 ; $\geq 50\%$ reduction: OR = 4.27 , 95% CI = 1.30 – 13.99), however, this was offset by an increased risk of all-adverse events or nausea (amitriptyline: all-adverse events: OR = 2.20 , 95% CI = 1.04 – 4.66 ; divalproex: nausea: OR = 2.23 , 95% CI = 1.21 – 4.10). Besides that, we were not able to identify any significant results between direct comparisons produced by conventional meta-analysis.



Table 2 Relative treatment efficacy, safety and tolerability produced by pairwise meta-analysis

Comparison	Migraine headache days	Headache frequency	≥50% Reduction	All-adverse events	Nausea	Somnolence	Dizziness	Withdrawal	Withdrawal due to AEs
Placebo vs Topiramate	-0.28 (-0.53, -0.03)	-0.31 (-0.45, -0.17)	2.33 (1.58, 3.42)	1.35 (1.06, 1.73)	1.31 (0.97, 1.76)	1.38 (0.70, 2.74)	1.07 (0.54, 2.13)	1.05 (0.91, 1.21)	2.08 (1.56, 2.78)
Placebo vs Propranolol	-0.29 (-0.49, -0.09)	-1.17 (-2.89, 0.55)	1.37 (0.69, 2.70)	2.02 (1.05, 4.08)	1.64 (0.78, 3.47)	4.33 (1.21, 15.53)	1.27 (0.20, 8.08)	1.07 (0.76, 1.51)	1.87 (1.09, 3.19)
Placebo vs Gabapentin	-0.09 (-0.29, 0.10)	-0.34 (-0.69, 0.01)	1.36 (0.63, 2.95)	1.15 (0.87, 1.51)	0.92 (0.52, 1.64)	2.23 (1.11, 4.46)	3.13 (1.73, 5.66)	1.21 (0.82, 1.77)	1.57 (0.86, 2.88)
Placebo vs Amitriptyline	-	-0.36 (-0.62, -0.10)	1.81 (1.03, 3.20)	2.20 (1.04, 4.66)	0.33 (0.03, 3.34)	-	1.75 (0.47, 6.45)	-	2.00 (0.17, 22.93)
Placebo vs Divalproex	-0.40 (-0.61, -0.18)	-	4.27 (1.30, 13.99)	0.98 (0.71, 1.34)	2.23 (1.21, 4.10)	1.92 (0.32, 11.63)	-	1.61 (0.92, 2.82)	1.67 (0.70, 3.98)
Placebo vs Valproate	-	-	-	-	3.00 (0.59, 15.37)	-	2.00 (0.36, 11.26)	0.88 (0.29, 2.92)	0.97 (0.26, 3.56)
Topiramate vs Propranolol	-0.12 (-0.32, 0.08)	0.18 (-0.45, 0.81)	-	0.57 (0.36, 0.90)	0.81 (0.45, 1.45)	1.42 (0.68, 2.99)	-	0.66 (0.44, 0.99)	0.58 (0.37, 0.91)
Topiramate vs Amitriptyline	0.01 (-0.20, 0.22)	-	-	1.03 (0.76, 1.41)	0.70 (0.33, 1.49)	1.50 (0.82, 2.72)	1.26 (0.61, 2.57)	1.02 (0.70, 1.50)	1.14 (0.69, 1.88)
Topiramate vs Valproate	-	-	-	1.22 (0.54, 2.76)	1.00 (0.29, 3.48)	1.30 (0.44, 3.84)	-	0.67 (0.24, 1.88)	2000 (0.58, 18.16)
Propranolol vs Divalproex	-	-	-	1.36 (0.58, 3.16)	3.50 (0.67, 18.15)	-	1.00 (0.19, 5.33)	-	4.00 (0.42, 37.78)

Including both direct and indirect evidence in the NMA

Results produced by NMA are displayed in Table 3 which determined the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic migraine interventions by using both direct and indirect evidence. Patients with three interventions exhibited significantly less average migraine headache days compared with those treated by placebo (topiramate: -1.20, 95% CrI = -1.83 to -0.70; propranolol: -0.98, 95% CrI = -1.86 to -0.07; divalproex: -1.28, 95% CrI = -2.44 to -0.27; Table 3, Fig. 5). Moreover, patients with topiramate and valproate exhibited a significantly increased likelihood of at least 50% reduction in migraine headache attacks compared to those with placebo (topiramate: OR = 4.28, 95% CrI = 1.35 to 14.70; valproate: 11.38, 95% CrI = 1.31 to 111.11; Table 3, Fig. 5). Patients with topiramate or propranolol also exhibited significantly reduced headache frequency compared to those with placebo (topiramate: -1.17, 95% CrI = -1.98 to -0.35; propranolol: -1.37, 95% CrI = -2.49 to 0.29; Table 3, Fig. 5).

Table 3 Relative efficacy, safety and tolerability of migraine interventions produced by NMA

Migraine Headache Days	Placebo	Placebo	1.20 (0.70, 1.83)	0.98 (0.07, 1.86)	-	1.09 (-0.89, 3.13)	1.28 (0.27, 2.44)	-
Topiramate	-1.20 (-1.83, -0.70)	Topiramate	-0.22 (-1.30, 0.67)	-	-	-0.10 (-2.03, 1.81)	0.09 (-1.16, 1.31)	-
Propranolol	-0.98 (-1.86, -0.07)	0.22 (-0.67, 1.30)	Propranolol	-	-	0.13 (-2.02, 2.33)	0.31 (-1.05, 1.83)	-
Gabapentin	-	-	-	Gabapentin	-	-	-	-
Amitriptyline	-1.09 (-3.13, 0.89)	0.10 (-1.81, 2.03)	-	-0.13 (-2.33, 2.02)	-	Amitriptyline	0.21 (-2.08, 2.53)	-
Divalproex	-1.28 (-2.44, -0.27)	-0.09 (-1.31, 1.16)	-	-0.31 (-1.83, 1.05)	-	-0.21 (-2.53, 2.08)	Divalproex	-
Valproate	-	-	-	-	-	-	-	Valproate
Headache Frequency								
≥50% Reduction in Migraine Headache Attacks	Placebo	Placebo	1.17 (0.35, 1.98)	1.37 (0.29, 2.49)	1.20 (-0.87, 3.28)	-	0.60 (-1.18, 2.42)	0.84 (-0.81, 2.48)
Topiramate	4.28 (1.35, 14.70)	Topiramate	0.21 (-0.88, 1.33)	0.05 (-2.20, 2.28)	-	-0.56 (-2.53, 1.39)	-0.32 (-1.76, 1.10)	
Propranolol	1.65 (0.25, 11.29)	0.38 (0.04, 3.70)	Propranolol	-0.17 (-2.45, 2.15)	-	-0.76 (-2.90, 1.32)	-0.53 (-2.33, 1.23)	
Gabapentin	1.59 (0.41, 6.93)	0.37 (0.06, 2.43)	0.96 (0.10, 10.96)	Gabapentin	-	-0.61 (-3.39, 2.12)	-0.36 (-3.01, 2.38)	
Amitriptyline	-	-	-	-	Amitriptyline	-	-	
Divalproex	2.63 (0.91, 8.79)	0.62 (0.12, 3.11)	1.58 (0.18, 14.74)	1.67 (0.26, 9.65)	-	Divalproex	0.24 (-2.21, 2.67)	
Valproate	11.38 (1.31, 111.11)	2.66 (0.22, 32.35)	7.00 (0.37, 128.51)	7.19 (0.51, 94.89)	-	4.30 (0.38, 52.31)	Valproate	
All Adverse Events								
Nausea	Placebo	Placebo	2.44 (1.55, 3.88)	1.09 (0.47, 2.54)	1.66 (0.70, 4.01)	4.66 (1.74, 12.93)	1.13 (0.51, 2.57)	-
Topiramate	1.37 (0.99, 1.94)	Topiramate	0.45 (0.18, 1.07)	0.69 (0.25, 1.89)	1.92 (0.72, 5.20)	0.46 (0.19, 1.15)	-	
Propranolol	1.13 (0.56, 2.24)	0.81 (0.44, 1.59)	Propranolol	1.53 (0.45, 5.26)	4.29 (1.24, 15.39)	1.04 (0.39, 2.75)	-	
Gabapentin	0.91 (0.47, 1.86)	0.67 (0.32, 1.43)	0.82 (0.32, 2.06)	Gabapentin	2.80 (0.75, 10.80)	0.68 (0.20, 2.19)	-	
Amitriptyline	0.80 (0.32, 1.84)	0.58 (0.24, 1.37)	0.71 (0.23, 1.89)	0.85 (0.27, 2.50)	Amitriptyline	0.24 (0.07, 0.85)	-	
Divalproex	3.04 (1.72, 6.47)	2.24 (1.13, 4.93)	2.79 (1.19, 6.48)	3.31 (1.31, 9.25)	3.83 (1.40, 12.81)	Divalproex	-	
Valproate	2.05 (0.75, 5.65)	1.53 (0.54, 4.07)	1.88 (0.53, 5.59)	2.27 (0.55, 7.43)	2.63 (0.63, 10.29)	0.67 (0.20, 2.32)	Valproate	
Somnolence								
Dizziness	Placebo	Placebo	1.36 (0.48, 3.76)	2.68 (0.39, 21.57)	2.68 (0.55, 14.14)	2.20 (0.20, 23.60)	2.95 (0.55, 13.06)	2.16 (0.25, 17.88)
Topiramate	1.17 (0.48, 2.71)	Topiramate	1.98 (0.31, 15.33)	1.96 (0.32, 14.39)	1.58 (0.19, 14.47)	2.18 (0.31, 13.03)	1.56 (0.24, 10.53)	
Propranolol	1.40 (0.11, 17.00)	1.20 (0.09, 17.20)	Propranolol	1.01 (0.07, 12.38)	0.81 (0.04, 13.07)	1.09 (0.07, 10.90)	0.80 (0.04, 10.81)	
Gabapentin	3.69 (1.17, 9.63)	3.21 (0.74, 11.22)	2.64 (0.19, 35.35)	Gabapentin	0.83 (0.04, 12.96)	1.12 (0.10, 8.96)	0.80 (0.05, 11.62)	
Amitriptyline	1.63 (0.46, 6.07)	1.40 (0.44, 5.06)	1.17 (0.08, 18.83)	0.44 (0.10, 2.67)	Amitriptyline	1.43 (0.07, 20.34)	0.97 (0.05, 15.68)	
Divalproex	1.37 (0.05, 34.88)	1.18 (0.04, 35.19)	0.94 (0.11, 9.66)	0.38 (0.01, 11.64)	0.84 (0.02, 27.74)	Divalproex	0.73 (0.05, 10.84)	
Valproate	0.44 (0.04, 2.98)	0.37 (0.03, 3.27)	0.30 (0.01, 7.28)	0.12 (0.01, 1.13)	0.26 (0.02, 2.72)	0.29 (0.01, 15.46)	Valproate	



Withdrawal	Placebo	Placebo	1.10 (0.95, 1.38)	0.81 (0.63, 1.29)	1.17 (0.80, 2.08)	1.19 (0.68, 2.14)	1.68 (1.14, 3.67)	1.29 (0.48, 2.68)
Withdrawal due to AEs	Topiramate	2.33 (1.55, 3.45)	Topiramate	0.71 (0.54, 1.15)	1.04 (0.67, 1.87)	1.09 (0.60, 1.82)	1.48 (0.96, 3.36)	1.14 (0.42, 2.46)
	Propranolol	1.51 (0.78, 2.94)	0.64 (0.32, 1.34)	Propranolol	1.54 (0.78, 2.63)	1.56 (0.68, 2.56)	2.09 (1.11, 4.52)	1.51 (0.49, 3.69)
	Gabapentin	1.81 (0.71, 4.58)	0.78 (0.28, 2.18)	1.21 (0.38, 3.72)	Gabapentin	1.03 (0.43, 1.95)	1.34 (0.74, 3.37)	1.02 (0.33, 2.38)
	Amitriptyline	2.69 (0.93, 7.57)	1.16 (0.43, 3.12)	1.80 (0.51, 5.84)	1.49 (0.35, 5.96)	Amitriptyline	1.32 (0.74, 3.73)	1.08 (0.35, 2.33)
	Divalproex	2.25 (1.01, 5.49)	0.96 (0.41, 2.57)	1.50 (0.57, 4.26)	1.25 (0.38, 4.49)	0.83 (0.24, 3.40)	Divalproex	0.68 (0.22, 1.83)
	Valproate	2.20 (0.68, 6.92)	0.96 (0.30, 2.97)	1.50 (0.39, 5.28)	1.25 (0.26, 5.38)	0.85 (0.17, 3.58)	0.99 (0.23, 4.28)	Valproate

Row treatments were compared to column treatments in the lower diagonal whereas column treatments were compared to row treatments in the upper diagonal

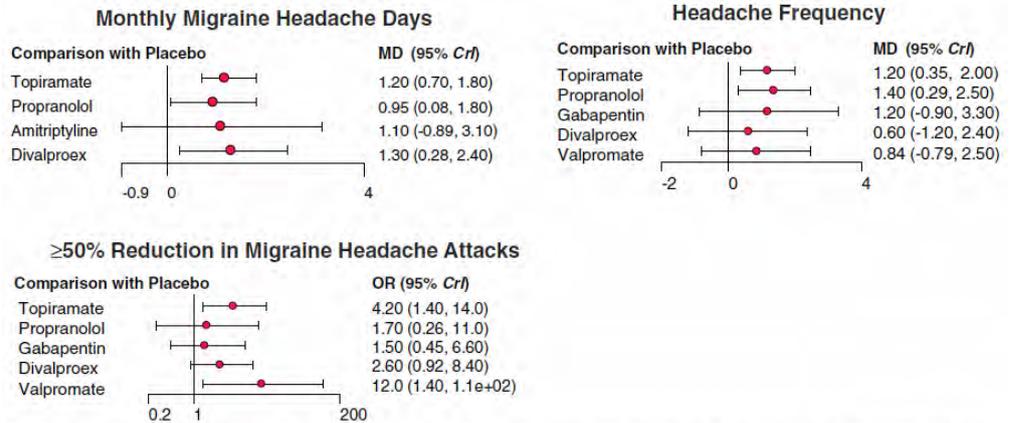


Fig. 5 Forest plots of summary effects (NMA) with respect to monthly migraine headache days, headache frequency and at least 50% reduction in migraine attacks

Propranolol, topiramate and gabapentin exhibited the largest three SUCRA values with respect to headache frequency. Moreover, valproate, topiramate and divalproex were more preferable than other interventions with respect to the endpoint of at least 50% reduction in migraine attacks. Overall, propranolol seemed to be the most desirable intervention when several endpoints were simultaneously considered

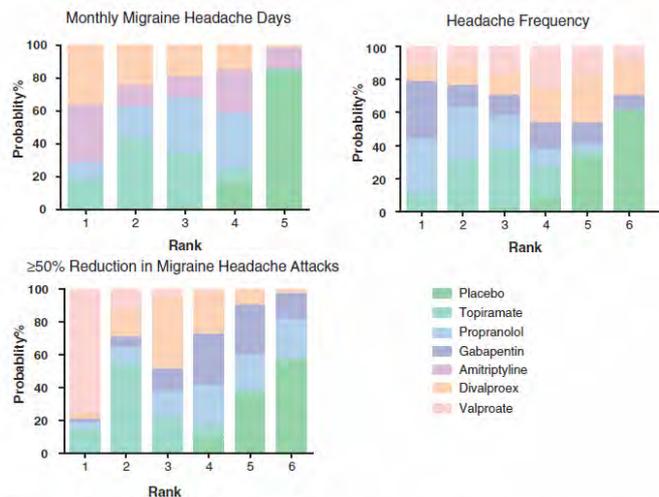


Fig. 8 Probability ranking plot of monthly migraine headache days, headache frequency and at least 50% reduction in migraine attacks

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Results of our NMA indicated that three interventions may be particularly efficacious for reducing the corresponding symptoms of migraine: divalproex, propranolol and valproate. In our study, divalproex ranked the highest with respect to the reduction of monthly headache days whereas propranolol appeared to be the most preferable intervention for reducing headache frequency. Moreover, our study also suggested that valproate exhibited superior performance with respect to at least 50% reduction in headache attacks.

Despite that some new findings have been suggested by our study, it is essential to discuss several key issues that may have impact on our conclusions. Firstly, we include



	<p>both RCTs and crossover studies in our NMA; this may significantly increase the heterogeneity resulted from the design and implantation of different studies. Furthermore, the inclusion of crossover studies produced some extra confounding factors that were not presented in RCTs. For instance, a wash-out period between interventions is often used in crossover studies and the duration of the wash-out period may have significant impact on medication compliance as well as on the corresponding endpoints.</p>
<p>Jackson JL et al., 2015 [5].</p> <p>A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache.</p>	<p>1. Fragestellung To compare the effectiveness and side effects of migraine prophylactic medications. network meta-analysis</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults with migraine headaches of at least 4 weeks in duration. episodic migraines (< 15 headaches/ month), chronic migraine (>15 headaches/month) and chronic daily headache</p> <p>Intervention: nicht spezifiziert (migraine prophylactic medications)</p> <p>Komparator: Placebo oder aktive Kontrolle</p> <p>Endpunkt: nicht vorab spezifiziert</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 05/2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 179 Placebo-kontrollierte Studien (n = 15.493), 53 nicht Placebo-kontrollierte, vergleichende Studien</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: JADAD and Cochrane Risk of Bias instruments</p> <p>- Nachfolgend werden nur Ergebnisse für in Deutschland zugelassene Wirkstoffe dargestellt. -</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung Studienqualität:</p> <p>By Jadad criteria, 34% of studies had scores ≤ 3.0, suggesting low quality, 39% had scores between 3 and 5 consistent with modest quality and only 37% had scores ≥ 5 suggesting high quality. Only 36% used an intention to treat analysis, 27% assessed compliance, 26% had concealed allocation, and 51% had adequate blinding. There was no difference in the overall effect sizes for placebo controlled trials using Jadad criteria as a scale ($p = 0.44$) or when coded as high, modest or low quality ($p = 0.37$), or when assessed by most of the specific Jadad or Cochrane Risk of Bias quality characteristics (compliance $p = 0.59$; blinding $p = 0.36$; adequacy of blinding $p = 0.50$, industry sponsorship $p = 0.52$; incomplete outcome reporting $p = 0.96$, reporting of withdrawals $p = 0.24$).</p> <p>Topiramate</p> <p>Topiramate has been evaluated in twelve placebo-controlled trials that reported outcomes at numerous time points and different doses (50, 100 and 200mg). Pooled results suggest that topiramate was more effective than placebo at all time points (4–24 weeks) and at all doses assessed. There was evidence that higher doses of topiramate was more effective than lower ones, with a stepwise increase as the dose increased from 50 to 100 to 200mg. For chronic migraine, 2 studies of topiramate suggested effectiveness for up to 16 weeks. In several studies ($n = 8$) topiramate was also demonstrated to be more effective than placebo at reducing migraine by more than 50%.</p>

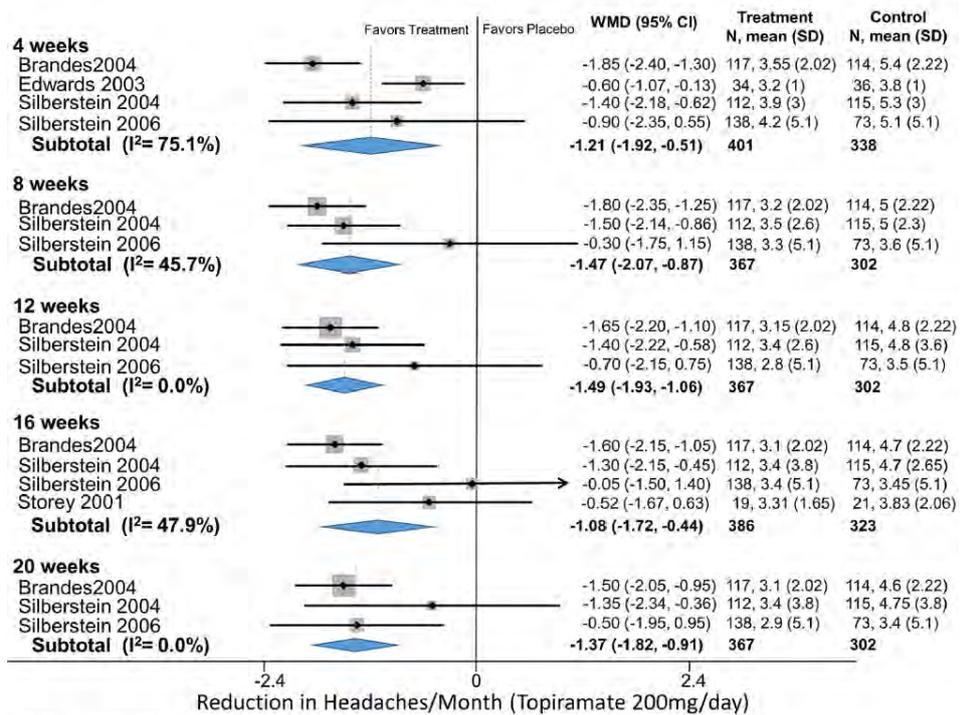


Fig 4. Topiramate compared to placebo for episodic migraine headaches.

Valproate

Valproate also had been compared to placebo in six trials with multiple time points and varying doses (500-1500mg). Valproate was found to be more effective than placebo for episodic migraine at all time points assessed including 4, 8 and 12 weeks. However, unlike topiramate there was no evidence of a difference in response to increased doses (dose-response $p = 0.83$). Valproate was also found in numerous trials ($n = 5$) to reduce headaches by more than 50%.

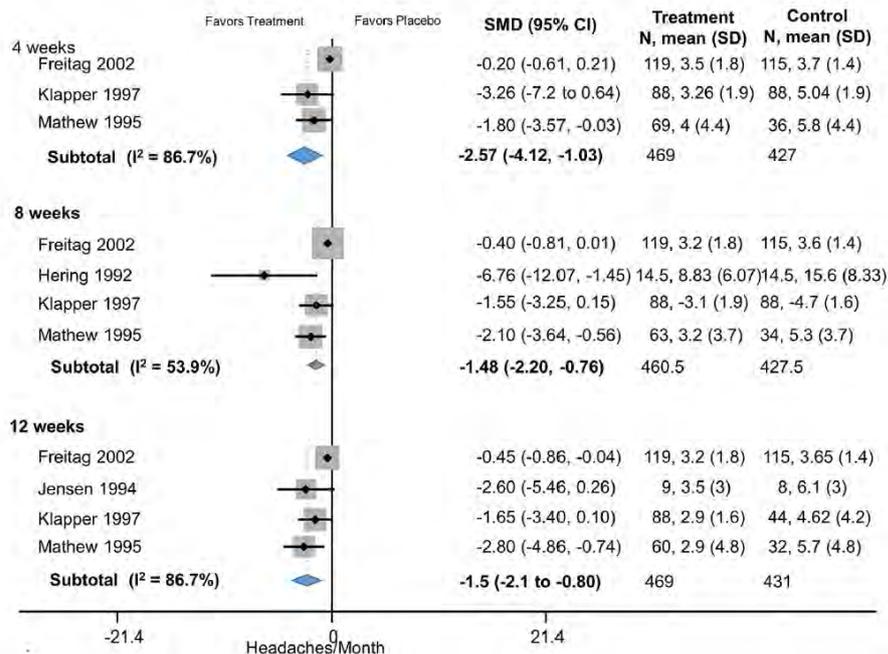


Fig 5. Valproate compared to placebo for episodic migraine headaches.



Beta Blockers

There were 38 trials comparing beta-blockers to placebo with a total of 2019 participants, 37 focusing on episodic and 1 on chronic migraine headaches. The average rate of withdrawals was 18%. Study duration averaged 11 weeks (range 4–64) with a mean of 64 participants (range 20–568). The majority (82%) reported headache frequency four trials used headache index, and one duration. There were a variety of beta-blockers tested including acebutolol (n = 1), alprenolol (n = 1), atenolol (n = 3), bisoprolol (n = 1), metoprolol (n = 4), oxprenolol (n = 1), pindolol (n = 2), propranolol (n = 19) and timolol (n = 4). Beta blockers no more effective than placebo included acebutolol, alprenolol, bisoprolol, oxprenolol and pindolol. Beta-blockers superior to placebo for episodic migraine headaches included atenolol, metoprolol, propranolol and timolol. Seven studies found that propranolol reduced headache by 50% (Table 7). Neither atenolol (1 study) nor propranolol (2 studies) were effective for chronic migraine.

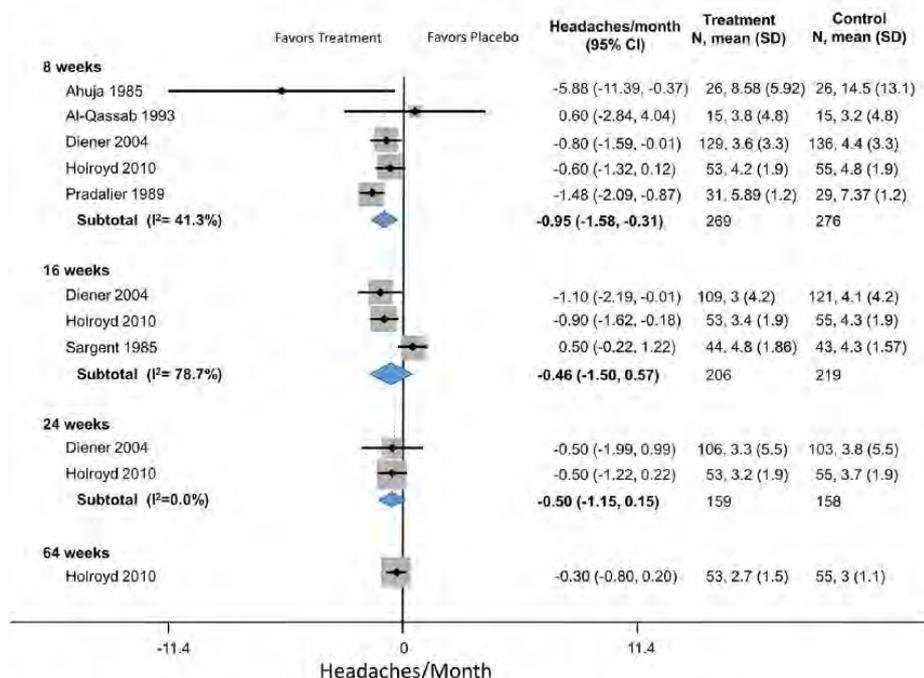


Fig 7. Propranolol compared to placebo for episodic migraine headaches.

Flunarizine

While classified as a calcium channel blocker, flunarizine has no influence on blood pressure and its side effect profile suggests that its site of action is on cellular receptors other than the calcium channel. Flunarizine is not available in the United States. There were 7 studies of episodic migraines, totaling 332 participants. Studies averaged 47 participants, 36.4 years in age, 77% women, 12.5 weeks in duration and 9% dropouts. Four studies reported headache frequency and three reported headache outcomes based on a headache index. Flunarizine was superior to placebo at 8 and 12 weeks, though not at 4 weeks. Only a single trial reported the likelihood of a 50% reduction in headache with flunarizine with insignificant results.

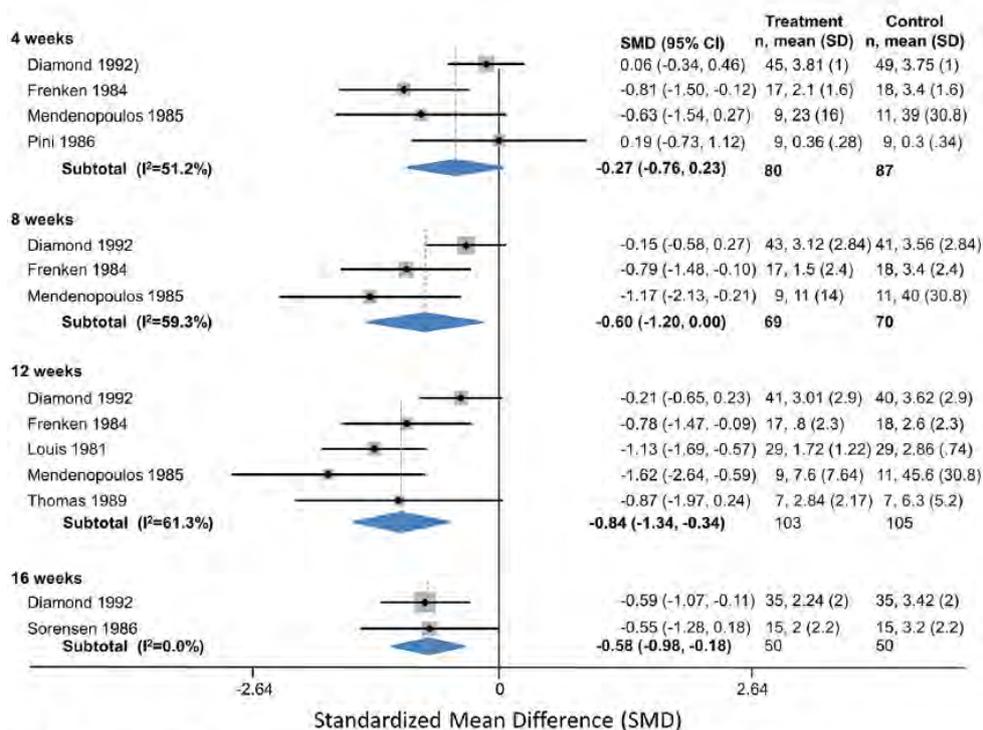


Fig 8. Flunarizine compared to placebo for episodic migraine headaches.

Comparative Effective Trials

Among beta-blockers, metoprolol was superior to clonidine, flunarizine and nifedipine and propranolol was better than femoxetine. Propranolol was equivalent to metoprolol, atenolol, nadolol as well as to flunarizine and topiramate. Among the anticonvulsants, topiramate was equivalent to flunarizine, lamotrigine and to valproate and valproate was equivalent to flunarizine.

Network Meta-analysis

Candidate drugs for the network meta-analysis were those drugs found effective for treatment of episodic migraine headaches with at least 3 randomized clinical trials. These included eleven different drugs used in prophylaxis of episodic migraine headaches. Indirect comparisons of these eleven individual drugs using meta-regression suggested that amitriptyline was more effective than several of the other drugs including candesartan (p = 0.04), fluoxetine (p = 0.03), propranolol (p = 0.009), topiramate (p = 0.005) and valproate (p = 0.009, Fig 12), and no different than atenolol (p = 0.20), flunarizine (p = 0.06), clomipramine (p = 0.15) or metoprolol (p = 0.15). The network meta-analysis found no differences between the other drugs in the relative effectiveness in the prophylaxis against migraine headaches. (p = 0.21).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our data suggests that the current practice of tailoring prophylactic medication according to patient characteristics and expected side effects is a good approach. Patients with migraine headaches and hypertension should consider trials with a beta blocker. Patients with depression may benefit from either SSRI or TCA. Patients with restless leg syndrome or another indication for an anticonvulsant may benefit from topiramate or valproate. Our analysis suggests that amitriptyline is more effective than the other medications, this has not been confirmed in the limited number of direct comparative effectiveness trials that have been conducted. The placebo effect, that lasts through at least 12 weeks in our study, suggests that non-placebo controlled trials should not be



	<p>performed. Nearly all studies of headache treatment were 24 weeks or less in duration, this is an important limitation since migraine is a chronic condition.</p> <p><i>5. Kommentare zum Review</i> <i>In der Netzwerk-Metanalyse sind auch Wirkstoffe eingeschlossen, die auf dem deutschen Markt keine Zulassung haben.</i></p>																																																												
<p>Shamliyan TA et al., 2013 [15].</p> <p>Migraine in Adults: Preventive Pharmacologic Treatments.</p>	<p>1. Fragestellung Systematic review of preventive pharmacologic treatments for community-dwelling adults with episodic migraine</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene mit episodischer oder chronischer Migräne Intervention: pharmakologische und nicht-pharmakologische Prophylaxemaßnahmen Komparator: Placebo, aktive Kontrolle, keine Kontrolle Endpunkt: Reduktion der Migränehäufigkeit um $\geq 50\%$, QoL, Nebenwirkungen Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Suche in Medline, Cochrane Library und SCIRUS bis Mai 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 245 RCTs, 76 nicht randomisierte Studien Qualitätsbewertung der Studien: Bewertung der Studienqualität mittels Cochrane Risk of Bias Tool.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung Pharmakologische Prophylaxe vs. Placebo</p> <table border="1" data-bbox="411 1131 1423 1816"> <thead> <tr> <th>Active Preventive Treatment</th> <th>Outcome</th> <th>Sample</th> <th>Relative Risk (95% CI)</th> <th>Absolute Risk Difference (95% CI)</th> <th>Strength of Evidence (Reasons for Lowering SOE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Onabotulinumtoxin A for chronic migraine</td> <td>$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency</td> <td>459</td> <td>1.5 (1.2 to 1.8)</td> <td>0.17 (0.08 to 0.26)</td> <td>Low (medium ROB, imprecision)</td> </tr> <tr> <td>Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine</td> <td>100% decrease in migraine frequency</td> <td>1,299</td> <td>1.9 (1.0 to 3.4)</td> <td>0.02 (-0.01 to 0.05)</td> <td>Low (medium ROB, inconsistency, imprecision)</td> </tr> <tr> <td>Topiramate for episodic migraine</td> <td>$\geq 75\%$ reduction in monthly migraine days</td> <td>1,086</td> <td>1.9 (1.1 to 3.1)</td> <td>0.10 (-0.01 to 0.20)</td> <td>Moderate (imprecision)</td> </tr> <tr> <td>Topiramate 50 to 200mg for episodic migraine</td> <td>$\geq 50\%$ reduction in monthly migraine days</td> <td>1,145</td> <td>1.7 (1.0 to 2.9)</td> <td>0.18 (0.08 to 0.28)</td> <td>Moderate (imprecision)</td> </tr> <tr> <td>Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine</td> <td>$\geq 50\%$ reduction in monthly migraine frequency</td> <td>1,422</td> <td>2.0 (1.5 to 2.7)</td> <td>0.29 (0.18 to 0.40)</td> <td>Moderate (medium ROB)</td> </tr> <tr> <td>Divalproex for episodic migraine</td> <td>$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency</td> <td>405</td> <td>2.2 (1.1 to 4.2)</td> <td>0.24 (0.10 to 0.38)</td> <td>Low (medium ROB, imprecision)</td> </tr> <tr> <td>Propranolol for episodic migraine</td> <td>$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency</td> <td>541</td> <td>2.0 (1.5 to 2.7)</td> <td>0.22 (0.14 to 0.30)</td> <td>Low (medium ROB, imprecision)</td> </tr> <tr> <td>Timolol for episodic migraine</td> <td>$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency</td> <td>276</td> <td>2.1 (1.5 to 3.1)</td> <td>0.27 (0.15 to 0.38)</td> <td>Low (medium ROB, imprecision)</td> </tr> <tr> <td>Gabapentin for episodic migraine</td> <td>$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency</td> <td>270</td> <td>1.5 (1.1 to 2.0)</td> <td>0.17 (0.06 to 0.27)</td> <td>Low (medium ROB, imprecision)</td> </tr> </tbody> </table>	Active Preventive Treatment	Outcome	Sample	Relative Risk (95% CI)	Absolute Risk Difference (95% CI)	Strength of Evidence (Reasons for Lowering SOE)	Onabotulinumtoxin A for chronic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	459	1.5 (1.2 to 1.8)	0.17 (0.08 to 0.26)	Low (medium ROB, imprecision)	Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine	100% decrease in migraine frequency	1,299	1.9 (1.0 to 3.4)	0.02 (-0.01 to 0.05)	Low (medium ROB, inconsistency, imprecision)	Topiramate for episodic migraine	$\geq 75\%$ reduction in monthly migraine days	1,086	1.9 (1.1 to 3.1)	0.10 (-0.01 to 0.20)	Moderate (imprecision)	Topiramate 50 to 200mg for episodic migraine	$\geq 50\%$ reduction in monthly migraine days	1,145	1.7 (1.0 to 2.9)	0.18 (0.08 to 0.28)	Moderate (imprecision)	Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine	$\geq 50\%$ reduction in monthly migraine frequency	1,422	2.0 (1.5 to 2.7)	0.29 (0.18 to 0.40)	Moderate (medium ROB)	Divalproex for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	405	2.2 (1.1 to 4.2)	0.24 (0.10 to 0.38)	Low (medium ROB, imprecision)	Propranolol for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	541	2.0 (1.5 to 2.7)	0.22 (0.14 to 0.30)	Low (medium ROB, imprecision)	Timolol for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	276	2.1 (1.5 to 3.1)	0.27 (0.15 to 0.38)	Low (medium ROB, imprecision)	Gabapentin for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	270	1.5 (1.1 to 2.0)	0.17 (0.06 to 0.27)	Low (medium ROB, imprecision)
Active Preventive Treatment	Outcome	Sample	Relative Risk (95% CI)	Absolute Risk Difference (95% CI)	Strength of Evidence (Reasons for Lowering SOE)																																																								
Onabotulinumtoxin A for chronic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	459	1.5 (1.2 to 1.8)	0.17 (0.08 to 0.26)	Low (medium ROB, imprecision)																																																								
Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine	100% decrease in migraine frequency	1,299	1.9 (1.0 to 3.4)	0.02 (-0.01 to 0.05)	Low (medium ROB, inconsistency, imprecision)																																																								
Topiramate for episodic migraine	$\geq 75\%$ reduction in monthly migraine days	1,086	1.9 (1.1 to 3.1)	0.10 (-0.01 to 0.20)	Moderate (imprecision)																																																								
Topiramate 50 to 200mg for episodic migraine	$\geq 50\%$ reduction in monthly migraine days	1,145	1.7 (1.0 to 2.9)	0.18 (0.08 to 0.28)	Moderate (imprecision)																																																								
Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine	$\geq 50\%$ reduction in monthly migraine frequency	1,422	2.0 (1.5 to 2.7)	0.29 (0.18 to 0.40)	Moderate (medium ROB)																																																								
Divalproex for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	405	2.2 (1.1 to 4.2)	0.24 (0.10 to 0.38)	Low (medium ROB, imprecision)																																																								
Propranolol for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	541	2.0 (1.5 to 2.7)	0.22 (0.14 to 0.30)	Low (medium ROB, imprecision)																																																								
Timolol for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	276	2.1 (1.5 to 3.1)	0.27 (0.15 to 0.38)	Low (medium ROB, imprecision)																																																								
Gabapentin for episodic migraine	$\geq 50\%$ decrease in migraine frequency	270	1.5 (1.1 to 2.0)	0.17 (0.06 to 0.27)	Low (medium ROB, imprecision)																																																								



	Active Preventive Treatment	Outcome	Sample	Relative Risk (95% CI)	Absolute Risk Difference (95% CI)	Strength of Evidence (Reasons for Lowering SOE)
	Metoprolol for episodic migraine	≥50% decrease in migraine frequency	225	2.0 (1.3 to 3.2)	0.20 (0.09 to 0.3)	Low (medium ROB, imprecision)
	Nimodipine for episodic migraine	≥50% decrease in migraine frequency	126	4.5 (0.5 to 40.1)	0.23 (0.06 to 0.39)	Low (medium ROB, imprecision)
	Magnesium for episodic migraine	≥50% decrease in migraine frequency	137	1.3 (0.7 to 2.3)	0.08 (-0.09 to 0.26)	Low (inconsistency, imprecision)

CI = confidence interval; NS = Not significant; ROB = risk of bias; SOE = strength of evidence
 Bold = significant effects of drugs on treatment response when 95% CI of attributable events per 1,000 treated do not include 0. Number needed to treat and number of attributable events were calculated for statistically significant differences.

Pharmakologische Prophylaxe vs. pharmakologische Kontrolle

Kein statistisch signifikanter Unterschied für Metoprolol vs. Propranolol

Nebenwirkungen:

Statistisch signifikant höhere Abbruchrate im Vergleich zu Placebo bei Topiramate, Propranolol, Amitriptylin. Kein statistisch signifikanter Unterschied der Abbruchrate im Vergleich zu Placebo bei Valproinsäure

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- For chronic migraine, onabotulinumtoxin A was more effective than placebo in reducing monthly chronic migraine attacks by ≥50 percent with inconsistent improvement in quality of life.
- For episodic migraine, all approved drugs (topiramate, divalproex, propranolol, and timolol) were better than placebo in reducing monthly migraine frequency by ≥50 percent (clinical response).
- Relative effect of drugs was moderate: drugs would result in clinical response in 200 to 400 patients per 1,000 treated.
- Strength of evidence was low due to medium risk of bias and imprecise estimates.
- Low-strength evidence from individual RCTs suggested a dose-responsive increase in migraine prevention with higher doses of onabotulinumtoxin A and topiramate (from 50 to 100 mg with no additional benefits with 200 mg/day).

Individual RCTs provided low-strength direct evidence about the comparative effectiveness of drugs and demonstrated few significant differences between drugs.

Shamliyan TA et al., 2013 [14].
Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults.

1. Fragestellung
 Weitere Analyse der Daten aus Shamliyan 2013 [15]
 Systematic literature review of the comparative effectiveness and tolerability of the available preventive medications for episodic migraine in adults in outpatient settings to inform treatment and policy decisions. The topic, research questions, and eligible interventions were nominated and posted for public comments on the Effective Healthcare website. We chose not to synthesize studies of the drug flunarizine (commonly used for adults in Europe) because the FDA has not approved it. Efficacy of non-pharmacologic preventive treatments and prevention of chronic migraine are beyond the scope of this paper.

2. Methodik

Population: community-dwelling adults with episodic migraine
Intervention: preventive medications for episodic migraine. Nicht weiter definiert
Komparator: Nicht definiert



	<p>Endpunkte: ≥ 50 % reduction in frequency of migraine attack from baseline, complete cessation of migraine attacks, migraine-related disability, and quality of life</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): through May 20, 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 215 RCTs, 76 non-RCTs (nicht in Analyse einbezogen): topiramate (9 RCTs), divalproex (3 RCTs), timolol (3 RCTs), and propranolol (4 RCTs), beta blockers metoprolol (4 RCTs), atenolol (1 RCT), nadolol (1 RCT), and acebutolol (1 RCT); angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril (1 RCT) and lisinopril (1 RCT); and angiotensin II receptor blocker candesartan (1 RCT)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: We evaluated the risk of bias in individual studies of benefits and harms according to: (1) random allocation of subjects to the treatment groups; (2) masking the treatment status to the participants and investigators; (3) adequacy of allocation concealment; (4) adequacy of randomization as estimated based on similarity of the subjects in treatment groups by demographics and by frequency and severity of migraine; (5) planned and executed intention-to-treat principles; and 6) selective outcome reporting when compared with the articles' protocols (when available) and methods sections. We assumed a low risk of bias when RCTs met all risk-of-bias criteria, a medium risk of bias if one criterion was not met, and a high risk of bias if two or more criteria were not met. We concluded an unknown risk of bias for studies with poorly reported risk-of-bias criteria.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>More than half of the RCTs had a medium risk of bias</p> <p>Enrolled patients were mostly overweight and had an average of five monthly migraine attacks with or without aura. Almost half of enrolled subjects were naïve to migraine-preventive drugs.</p> <p>Efficacy for Prevention of Episodic Migraine</p> <p>All approved drugs were better than placebo in reducing monthly migraine frequency by ≥ 50 % in individual patients (clinical response). Drugs would achieve a clinical response in 200 to 400 patients per 1,000 treated. We analyzed dose–response associations and found that an increase in target topiramate dose from 50 to 100 mg/day but not from 100 to 200 mg/ day resulted in a higher response rate (≥ 50 % reduction in monthly migraine frequency).</p> <p>Migraine Prevention with Approved Pharmacologic Preventive Treatments vs. Placebo in Adults, Results from Randomized Controlled Clinical Trials (Random Effects Models)</p>



Active drug	References	Sample	% with outcome with active drug [placebo]	Relative risk (95 % CI)
Antiepileptics				
Divalproex >50 % reduction on migraine frequency	Pooled ^{79,115,116}	405	43.0 [23.3]	2.2 (1.1 to 4.2)
	P value			0.12
	I squared			0.52
Topiramate on >50 % reduction on migraine frequency	Pooled ^{72,82,95,117-120}	1422	49.6 [25.1]	2.0 (1.5 to 2.7)
	P value			0.04
	I squared			0.56
Topiramate on >50 % reduction on migraine days	Pooled ^{77,82,121}	1145	42.2 [23.3]	1.7 (1.0 to 2.9)
	P value			0.01
	I squared			0.77
Topiramate on ≥75 % reduction in migraine days	Pooled ^{82,121}	1086	22.3 [11.0]	1.9 (1.1 to 3.1)
	P value			0.12
	I squared			0.58
Beta-blockers				
Propranolol >50 % reduction on migraine frequency	Pooled ¹²²⁻¹²⁵	541	45.1 [22.3]	2.0 (1.5 to 2.7)
	P value			1.00
	I squared			0
Timolol ≥50 % reduction in migraine frequency	Pooled ^{122,125,126}	276	49.4 [23.3]	2.1 (1.5 to 3.1)
	P value			0.73
	I squared			0
Beta-blockers				
Metoprolol	Pooled ¹³⁰⁻¹³³	225	39.9 [19.4]	2.0 (1.3 to 3.2)
	P value			0.42
	I squared			0
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren				
We conclude that approved drugs and off-label angiotensin-inhibiting drugs (lisinopril, captopril, and candesartan) or off-label beta-blockers (metoprolol, acebutolol, atenolol, and nadolol) were effective in preventing episodic migraine in adults.				



Silberstein SD et al., 2012 [16]. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society.	Leitlinie der American Academy of Neurology Zielpopulation: Patienten mit episodischer Migräne. Patienten mit chronischer Migräne sind nicht Teil der Zielpopulation
	Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Literatursuche in MEDLINE, Psyc-INFO, CINAHL und Panel Diskussion <ul style="list-style-type: none">– Update Recherche zu einer LL aus dem Jahr 2000– Suchzeitraum: 1999-2007– Nur Klasse 1 und Klasse 2 Evidenz hinzugezogen– Alle Aussagen mit Literaturstellen verknüpft– Evidenz bei >20% Dropoutrate wird herabgestuft– Leitlinie der Evidenzstufe S2e (AWMF) LoE <u>Class I.</u> A randomized, controlled clinical trial of the intervention of interest with masked or objective outcome assessment, in a representative population. <u>Class II.</u> A randomized controlled clinical trial of the intervention of interest in a representative population with masked or objective outcome assessment that lacks one criteria a–e above or a prospective matched cohort study with masked or objective outcome assessment in a representative population that meets b–e above. <u>Class III.</u> All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as their own controls) in a representative population, where outcome is independently assessed, or independently derived by objective outcome measurement. <u>Class IV.</u> Studies not meeting Class I, II, or III criteria including consensus or expert opinion. GoR



A = Established as effective, ineffective, or harmful (or established as useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level A rating requires at least two consistent Class I studies.)

B = Probably effective, ineffective, or harmful (or probably useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level B rating requires at least one Class I study or two consistent Class II studies.)

C = Possibly effective, ineffective, or harmful (or possibly useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level C rating requires at least one Class II study or two consistent Class III studies.)

U = Data inadequate or conflicting; given current knowledge, treatment (test, predictor) is unproven.

Empfehlungen

Topiramate

Four Class I studies and 7 Class II studies report topiramate (50–200 mg/day) is effective in migraine prevention. In a Class I placebo-controlled study (mean topiramate dose 125 mg/day [range 25–200 mg/day]), patients given topiramate experienced a significantly lower 28-day migraine frequency vs with placebo (3.31 +/- 1.7 vs 3.83 +/- 2.1; $p=0.002$). In a second placebo-controlled Class I double-crossover study, topiramate was more effective than placebo and lamotrigine for primary efficacy measures. In the topiramate groups, 15% of patients experienced AEs, most commonly paresthesias, sleepiness, and gastrointestinal intolerance. The placebo group reported gastrointestinal intolerance (3%) and anorexia (3%).

Two additional Class I studies report topiramate is as effective as propranolol or sodium valproate, drugs previously established as effective for migraine prevention. In the first study, subjects given topiramate 50 mg/day had reduced mean migraine frequency (episodes/ month) from baseline (6.07 +/- 1.89 to 1.83 +/- 1.39; $p<0.001$) at 8 weeks, decreased headache intensity VAS score from 7.1 +/- 1.45 to 3.67 +/- 2.1 ($p<0.001$), and decreased headache duration from 16.37 +/- 7.26 hours to 6.23 +/- 5.22 hours ($p<0.001$). Subjects given topiramate reported paresthesias (23%), weight loss (16%), and somnolence (13%). In patients treated with propranolol 80 mg/day, mean headache frequency (episodes/month) decreased from 5.83 +/- 1.98 to 2.2 +/- 1.67 ($p<0.001$) at 8 weeks, headache intensity VAS score decreased from 6.43 +/- 1.6 to 4.13 +/- 1.94 ($p<0.001$), and headache duration decreased from 15.10 +/- 6.84 hours to 7.27 +/- 6.46 hours ($p<0.001$). Although monthly headache frequency, intensity, and duration decreased in both groups, the topiramate group reported significantly greater mean reduction (topiramate frequency decrease 4.23 +/- 1.2 vs propranolol 3.63 +/- 0.96 [$p=0.036$; CI 0.39 +/- 1.16]; topiramate intensity decrease 3.43 +/- 1.38 vs propranolol 2.3 +/- 1.2 [$p<0.001$; CI 0.46 –1.8]; topiramate duration decrease 10.1



+/- 4.3 vs propranolol 7.83 +/- 4.5 [$p < 0.048$; CI 0.17– 4.6]).

In a crossover Class I trial (2-month washout between therapies) comparing topiramate 50 mg/day with sodium valproate 400 mg/day, both groups showed improvement from baseline in headache frequency, intensity, and duration. Average monthly migraine frequency decreased by 1.8 times with sodium valproate (baseline 5.4 +/- 2.5; posttreatment 3.6 +/- 2.1; CI 1.0 –2.6; $p < 0.001$), as compared with a 3-time reduction with topiramate (baseline 5.4 +/- 2.0; posttreatment 2.4 +/- 2.4; CI 2.1–3.9; $p < 0.001$). Headache intensity decreased by 3.7 with sodium valproate (baseline 7.7 +/- 1.2; treatment 4.0 +/- 2.1; CI 2.9–4.6; $p < 0.001$), as compared with a reduction of 3.6 with topiramate (baseline 6.9 +/- 1.2, treatment phase 3.3 +/- 1.5; CI 2.9–4.3; $p < 0.001$). The average headache episode duration decreased by 13.4 hours from baseline with sodium valproate (baseline 21.3 +/- 14.6; treatment 7.9 +/- 7.7; CI 7.5– 19.3; $p < 0.001$) as compared with an 11.9-hour reduction with topiramate (baseline 17.3 +/- 8.4; treatment 5.4 +/- 6.4; CI 8.2–15.6; $p < 0.001$). The overall analysis of repeated-measures analysis of variance demonstrated no differences in monthly headache frequency, intensity, or duration after the first or second treatment rounds. Topiramate AEs were weight loss (18.8%), paresthesias (9.4%), or both (25%). Sodium valproate AEs were weight gain (34.5%), hair loss (3.1%), and somnolence (3.1%).

Results of 5 Class II studies support those of the Class I studies showing topiramate as effective for migraine prevention.

Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Lowdose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache* 2007;47:402– 412.

Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 2008;118:301– 305.

Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache* 2006;46:642– 648.

Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41:968 –975.

Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965–973.

Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Topiramate in migraine prophylaxis—results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251:943–950.

Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al; CAPSS-277 Investigator Group. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-wk, multicenter, randomized, doubleblind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009;31:542–559.

Keskinbora K, Aydinli I. A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:979 –984.

Mei D, Capuano A, Vollono C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. *Neurol Sci* 2004;25:245–250.

Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:490–495.

Milla'n-Guerrero RO, Isais-Milla'n R, Barreto-Vizcaíno S, et al. Subcutaneous histamine versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind study. *Eur Neurol* 2008;59:237–242.

Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clin Ther* 2006;28:1002–1011.

B-Blocker (Metoprolol, Propranolol)

The original guideline concluded metoprolol was probably effective in migraine prevention. We reclassified these studies as Class I using the revised AAN criteria. One new Class II study reported metoprolol (200 mg/day) was more effective than aspirin (300 mg/day) in achieving 50% migraine frequency reduction (responder



rate metoprolol=45.2%; aspirin=29.6%; mean difference 15.65; CI 4.43–26.88). Attack frequencies (attacks/month) at placebo run-in and week 20 are 3.36 to 2.37, respectively, for aspirin and 3.55 to 1.82, respectively, for metoprolol. No significant Aes were reported. A small Class II study reported metoprolol (47.5–142.5 mg/day) had similar efficacy to nebivolol 5 mg/day for migraine prevention (assessed by a decrease in mean migraine attacks).

The original guideline concluded propranolol was established as effective for migraine prevention. In a Class II study, propranolol (80 mg/day) was more effective than placebo and as effective as cyproheptadine (4 mg/day) in reducing migraine frequency, duration, and attack severity. The difference in attack frequency reduction was significant between treatments: propranolol -2.85 ± 0.2 (SEM) vs cyproheptadine -3.09 ± 0.31 vs combination 3.12 ± 0.1 vs placebo -1.77 ± 0.44 (all $p < 0.05$ vs placebo). For attack frequency reduction, combination therapy was more effective than monotherapy ($p < 0.05$). Aes were drowsiness, sleep disturbance, weight gain, fatigue, and dry mouth; percentages of patients affected were not reported.

Conclusions. Metoprolol is established as effective for migraine prevention (2 Class I studies) and is possibly as effective as nebivolol or aspirin for migraine prevention (1 Class II study each). Propranolol is established as effective for migraine prevention (multiple Class I studies) and is possibly as effective as cyproheptadine for migraine prevention (1 Class II study).

Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, et al. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine: a randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia* 2001;21:120–128.

Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhlting H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache* 2008;48: 118–125.

Rao BS, Das DG, Taraknath VR, Sarma Y. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. *Neurol India* 2000;48:223–226.

Antiepileptic drugs (Divalproex, Valproinsäure)

The original guideline found strong, consistent support (5 studies) for the efficacy of divalproex sodium and its corresponding compound, sodium valproate, for migraine prevention. Since the 2000 publication, 1 double-blind, randomized, Class I placebo-controlled 12-week trial showed extended-release (ER) divalproex sodium 500–1,000 mg/day had a mean reduction in 4-week migraine headache rate from 4.4/week (baseline) to 3.2/week (-1.2 attacks/week) in the ER divalproex sodium group and from 4.2/week to 3.6/week (-0.6 attacks/week) in the placebo group (CI 0.2–1.2; $p = 0.006$). No significant differences were detected between groups in the number of treatment-emergent Aes.

Clinical context. In most headache trials, patients taking divalproex sodium or sodium valproate reported no more Aes than those on placebo. However, weight gain has been clinically observed with divalproex sodium long-term use. Treatment with these agents requires careful follow-up and testing because of pancreatitis, liver failure, and teratogenicity risks.

Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58:1652–1659.

Silberstein SD, Collins SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label, long-term study: long-term safety of Depakote in Headache Prophylaxis Study Group. *Headache*



	<p>1999;39:633– 643.</p> <p>RECOMMENDATIONS Level A. The following medications are established as effective and should be offered for migraine prevention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiepileptic drugs (AEDs): divalproex sodium, sodium valproate, topiramate • β-Blockers: metoprolol, propranolol, timolol • Triptans: frovatriptan for short-term MAMs prevention <p>Level B. The following medications are probably effective and should be considered for migraine prevention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antidepressants: amitriptyline, venlafaxine • β-Blockers: atenolol, nadolol • Triptans: naratriptan, zolmitriptan for short-term MAMs prevention <p>Level C. The following medications are possibly effective and may be considered for migraine prevention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACE inhibitors: lisinopril • Angiotensin receptor blockers: candesartan • α-Agonists: clonidine, guanfacine • AEDs: carbamazepine • β-Blockers: nebivolol, pindolol <p>Level U. Evidence is conflicting or inadequate to support or refute the use of the following medications for migraine prevention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEDs: gabapentin • Antidepressants <ul style="list-style-type: none"> • Selective serotonin reuptake inhibitor/selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: fluoxetine, fluvoxamine • Tricyclics: protriptyline • Antithrombotics: acenocoumarol, Coumadin, picotamide • β-Blockers: bisoprolol • Calcium-channel blockers: nifedipine, nifedipine, nimodipine, verapamil • Acetazolamide • Cyclandelate
<p>Simpson DM et al., 2016 [17]. Practice guideline</p>	<p>Leitlinie der American Academy of Neurology</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Literatursuche in MEDLINE, Psyc-INFO, CINAHL und Panel Diskussion</p>



<p>update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Update Recherche zu einer LL aus dem Jahr 2008 – Suchzeitraum: 2007 - 2015 – Alle Aussagen mit Literaturstellen verknüpft – Evidenz bei >20% Dropoutrate wird herabgestuft – Leitlinie der Evidenzstufe S2e (AWMF) <p>LoE und GoR siehe Silberstein SD et al., 2012 [16]</p> <hr/> <p>Empfehlungen</p> <p>Chronic migraine</p> <p>The 2008 guideline found inconsistent results from 4 Class II studies comparing onaBoNT-A with placebo, resulting in insufficient evidence to support or refute a benefit of BoNT for treatment of CM.³</p> <p>Comparison of BoNT with placebo. Two Class I placebo-controlled studies^{12,13}, published since the 2008 guideline met inclusion criteria. In one study, onaBoNT-A was ineffective for changes from baseline for total headache episodes but was effective for the secondary endpoint of change in frequency of total headache days/28 days (mean intergroup difference 21.4 days, 95% CI 22.4 to 20.40). In the second study, onaBoNT-A was effective for reducing total headache days/28 days from baseline to weeks 21–24 post-treatment. Nine fewer headache days were seen in the BoNT-A group, with 6.7 in the placebo group (p, 0.001). In both studies the placebo response was high. Several follow-up reports describing pooled analyses of both Class I studies have been published. One Class I follow-up report¹⁴ described significant reduction in headache impact and improvement in health-related QOL after 24 weeks of double-blind treatment (proportion of patients with severe Headache Impact Test scores 67.6% of patients given BoNT vs 78.2% of patients given placebo, p, 0.001).</p> <p>Comparison of BoNT with other headache preventive treatments. One Class III study¹⁵ demonstrated similar efficacy for onaBoNT-A and topiramate in CM. No other studies comparing oral preventive medications with BoNT injections met inclusion criteria. There also are no studies comparing different BoNT serotypes in headache. AEs of onaBoNT-A included neck pain and muscle weakness.</p> <p>Conclusions. OnaBoNT-A is established as safe and effective for reducing the number of headache days in CM (2 Class I studies) and probably effective for improving health-related QOL (1 Class I study). There is insufficient evidence to compare the effectiveness of BoNT with that of oral prophylactic topiramate. No Class I or II studies of other formulations of BoNT in CM have been published.</p> <p><u>Recommendations:</u></p> <p>OnaBoNT-A should be offered as a treatment option to patients with CM to increase the number of headache-free days (Level A) and should be considered to reduce headache impact on health-related QOL (Level B).</p> <p>Clinical context. Although the reduction of headache days with onaBoNT-A was statistically superior to placebo in 2 Class I studies, the magnitude of the difference is small (1.7 and 2.3).</p>
---	---



	<p>Naumann M, So Y, Argoff CE, et al; for the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: botulinum toxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> 2008;70:1707–1714.</p> <p>Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al.; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. <i>Cephalalgia</i> 2010;30:793-803.</p> <p>Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. <i>Cephalalgia</i> 2010;30:804-814.</p> <p>Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. <i>Neurology</i> 2011;77;1465-1472.</p> <p>Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. <i>Headache</i> 2011;51:21-32.</p> <p>Episodic migraine</p> <p>The 2008 guideline conclusion, based on 2 Class I and 2 Class II studies, indicates onabotulinumtoxinA injection is probably ineffective for treatment of EM. One Class I study¹⁶ published since the 2008 guideline compared onabotulinumtoxinA at doses of 75 U, 150 U, and 225 U with placebo, using 3 treatment cycles 3 months apart. OnabotulinumtoxinA was ineffective for reducing migraine frequency from baseline to day 180.</p> <p>Conclusion. OnabotulinumtoxinA is ineffective for the treatment of EM (3 Class I studies, 2 from the 2008 report).</p> <p><u>Recommendation.</u></p> <p>OnabotulinumtoxinA should not be offered as a treatment for EM (Level A).</p> <p>Relja M, Poole AC, Schoenen J, Pascual J, Lei X, Thompson C; European BoNTA Headache Study Group. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. <i>Cephalalgia</i> 2007;27:492-503.</p>									
<p>National Clinical Guideline Centre (NCGC), 2012 [11].</p> <p>Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults</p> <p>NICE Clinical Guideline; Band 150</p>	<p>Vielfältige Fragestellungen zur Kopfscherzdiagnostik und –behandlung; hier relevant:</p> <table border="1" data-bbox="424 1373 1374 1787"> <thead> <tr> <th>Chapter</th> <th>Review questions</th> <th>Outcomes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Management:</td> <td>In migraine with or without aura and chronic migraine, what is the clinical evidence and cost-effectiveness for</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Change in patient-reported headache days, frequency and intensity </td> </tr> <tr> <td>Prophylactic</td> <td>prophylactic pharmacological treatment with: ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARBs), antidepressants (SNRIs, SSRIs, tricyclics), beta blockers, calcium channel blockers, antiepileptics and other serotonergic modulators?</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Responder rate Functional health status and health-related quality of life Headache specific quality of life Resource use Use of acute pharmacological treatment Incidence of serious adverse events. </td> </tr> </tbody> </table> <p>Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p>Methodik</p> <p>A multidisciplinary Guideline Development Group (GDG) comprising professional group members and consumer representatives of the main stakeholders developed this guideline (see section on Guideline Development Group Membership and acknowledgements). The National Institute for Health and Clinical Excellence funds</p>	Chapter	Review questions	Outcomes	Management:	In migraine with or without aura and chronic migraine, what is the clinical evidence and cost-effectiveness for	<ul style="list-style-type: none"> Change in patient-reported headache days, frequency and intensity 	Prophylactic	prophylactic pharmacological treatment with: ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARBs), antidepressants (SNRIs, SSRIs, tricyclics), beta blockers, calcium channel blockers, antiepileptics and other serotonergic modulators?	<ul style="list-style-type: none"> Responder rate Functional health status and health-related quality of life Headache specific quality of life Resource use Use of acute pharmacological treatment Incidence of serious adverse events.
Chapter	Review questions	Outcomes								
Management:	In migraine with or without aura and chronic migraine, what is the clinical evidence and cost-effectiveness for	<ul style="list-style-type: none"> Change in patient-reported headache days, frequency and intensity 								
Prophylactic	prophylactic pharmacological treatment with: ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARBs), antidepressants (SNRIs, SSRIs, tricyclics), beta blockers, calcium channel blockers, antiepileptics and other serotonergic modulators?	<ul style="list-style-type: none"> Responder rate Functional health status and health-related quality of life Headache specific quality of life Resource use Use of acute pharmacological treatment Incidence of serious adverse events. 								



the National Clinical Guideline Centre (NCGC) and thus supported the development of this guideline.

The group met every 5-6 weeks during the development of the guideline. At the start of the guideline development process all GDG members declared interests including consultancies, fee-paid work, share-holdings, fellowships and support from the healthcare industry. At all subsequent GDG meetings, members declared arising conflicts of interest, which were also recorded (Appendix B).

Staff from the NCGC provided methodological support and guidance for the development process. The team working on the guideline included a project manager, systematic reviewers, health economists and information scientists. They undertook systematic searches of the literature, appraised the evidence, conducted meta-analysis and cost effectiveness analysis where appropriate and drafted the guideline in collaboration with the GDG.

Literatursuche bis 03/2012

GoR:

After results were pooled, the overall quality of evidence for each outcome was considered. The following procedure was adopted when using GRADE:

1. A quality rating was assigned, based on the study design. RCTs start HIGH and observational studies as LOW, uncontrolled case series as LOW or VERY LOW.
2. The rating was then downgraded for the specified criteria: Study limitations, inconsistency, indirectness, imprecision and reporting bias. These criteria are detailed below. Observational studies were upgraded if there was: a large magnitude of effect, dose-response gradient, and if all plausible confounding would reduce a demonstrated effect or suggest a spurious effect when results showed no effect. Each quality element considered to have 'serious' or 'very serious' risk of bias were rated down -1 or -2 points respectively.
3. The downgraded/upgraded marks were then summed and the overall quality rating was revised. For example, all RCTs started as HIGH and the overall quality became MODERATE, LOW or VERY LOW if 1, 2 or 3 points were deducted respectively.

Empfehlungen

Fragestellung: In people with migraine with or without aura, what is the clinical evidence and cost-effectiveness for prophylactic pharmacological treatment with: ACE inhibitors and ARBs; antidepressants; beta blockers; calcium channel blockers; antiepileptics; and other serotonergic modulators?



Recommendations

Offer topiramate^{hh} or propranolol for the prophylactic treatment of migraine according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. Advise women and girls of childbearing potential that topiramate is associated with a risk of fetal malformations and can impair the effectiveness of hormonal contraceptives. Ensure they are offered suitable contraception.

If both topiramate^{hh} and propranolol are unsuitable or ineffective, consider a course of up to 10 sessions of acupuncture over 5–8 weeks or gabapentinⁱⁱ (up to 1200 mg per day) according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events.

Topiramate

- Six studies with 1886 people with migraine showed that topiramate is more clinically effective than placebo at increasing responder rate at 26 week follow-up. [Low quality].
- Six studies with 2058 people with migraine showed that topiramate is more effective than placebo in reducing migraine days at 26 weeks follow-up, but the effect size is too small to be clinically important. [Moderate quality].
- Four studies with 1345 people with migraine suggested that topiramate may be more effective than placebo in reducing migraine frequency at 26 weeks follow-up, but the effect size is too small to be clinically important, and there is considerable uncertainty. [Low quality].
- One study with 107 people with migraine showed that there is no difference between topiramate and placebo in reducing migraine intensity at 26 week follow-up. [High quality].
- Two studies with 713 people with migraine suggested that topiramate may be more effective than placebo in reducing MIDAS score at 26 week follow-up, but the effect size is too small to be clinically important and there is some uncertainty. [Moderate quality].
- Two studies with 713 people with migraine suggested that fewer adverse events occur with topiramate than placebo, but there is considerable uncertainty. [Low quality].
- Four studies with 1497 people with migraine showed that topiramate is more effective than placebo in reducing the use of acute medication at 26 week follow-up, but the effect size is too small to be clinically important. [Low quality].
- No studies reported outcome data for functional health status or resource use.

Divalproex

- One study with 305 people with migraine showed that there is no difference between divalproex and placebo in reducing the mean number of migraine days per month when assessed at 12 weeks follow-up. [Low quality].
- One study with 305 people with migraine showed that there is no difference between divalproex and placebo in reducing the mean number of migraines per month when assessed at 12 weeks follow-up. [Low quality].
- Three studies with 588 people with migraine suggested that divalproex may be more clinically effective than placebo at increasing responder rate in people with migraine when assessed at 12 weeks follow-up, but there is some



uncertainty. [Very low quality].

- One study with 239 people with migraine suggested that fewer serious adverse events occur with divalproex than placebo when assessed at 12 weeks follow-up, but there is considerable uncertainty. [Very low quality].
- No studies reported outcome data for change in patient-reported migraine intensity, functional health status and health-related quality of life, resource use or use of acute pharmacological treatment.

Topiramate vs sodium valproate

- One study with 76 people suggested that there is no difference between topiramate and sodium valproate in reducing migraine severity at 12 weeks follow-up, but there is considerable uncertainty. [Low quality].
- One study with 76 people suggested that topiramate may be more clinically effective than sodium valproate in reducing migraine severity at 12 weeks follow-up, but there is considerable uncertainty. [Low quality].
- No studies reported outcome data for responder rate, change in patient-reported migraine days, functional health status and health-related quality of life, resource use, use of acute pharmacological treatment or incidence of serious adverse events.

Beta-Blockers / Propranolol

- One study with 290 people with migraine suggested that beta blockers may be more clinically effective than placebo at improving responder rate at 26 weeks follow-up, but there is some uncertainty. [Moderate quality]
- In one study with 108 people with migraine there is too much uncertainty to determine whether there is a difference between beta blocker and placebo in responder rate at 10 months follow-up. [Low quality].
- One study with 290 people with migraine suggested that beta blockers may be more effective than placebo in reducing the number of migraine days at 26 weeks follow-up, but the effect size is too small to be clinically important and there is some uncertainty. [Low quality].
- One study with 108 people with migraine suggested that beta blockers may be more effective than placebo in reducing the number of migraine days at 10 months follow-up, but the effect size is too small to be clinically important and there is some uncertainty. [Moderate quality].
- One study with 108 people with migraine suggested that there is no difference between beta blockers and placebo may in reducing the number of migraine days at 16 months follow-up, but there is some uncertainty. [Moderate quality].
- Three studies with 590 people with migraine showed that beta blockers are more effective than placebo in reducing migraine frequency at 12 and 26 weeks follow-up. [Low quality].
- One study with 108 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and placebo in reducing migraine frequency at 10 months follow-up. [High quality].
- One study with 108 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and placebo in reducing migraine frequency at 16 months follow-up. [High quality].



	<ul style="list-style-type: none"> • One study with 108 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and placebo in improving migraine specific quality of life (assessed by MSQL) at 10 months follow-up. [High quality]. • One study with 108 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and placebo in improving migraine specific quality of life (assessed by MSQL) at 16 months follow-up. [High quality]. • No studies reported outcome data for change in patient reported migraine intensity, resource use, use of acute pharmacological treatment or incidence of serious adverse events. <p>topiramate vs beta blocker (propranolol)</p> <ul style="list-style-type: none"> • One study with 575 people with migraine suggested that there is no difference between beta blockers and topiramate at increasing responder rate at 26 weeks follow-up, but there is some uncertainty. [Low quality]. • One study with 575 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and topiramate in reducing the number of migraine days at 26 weeks follow-up, but there is some uncertainty. [Moderate quality]. • One study with 575 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and topiramate in reducing migraine frequency at 26 weeks follow-up. [Moderate quality]. • One study with 575 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and topiramate in reducing the use of rescue medication at 26 weeks follow-up. [Moderate quality]. • No studies reported outcome data for change in patient reported migraine intensity, functional health status or health-related quality of life, resource use or incidence of serious adverse events.
<p>Pringsheim T et al., 2012 [12].</p> <p>Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis.</p>	<p>Leitlinie der Canadian Headache Society</p> <p>Zielpopulation:</p> <p>This guideline is focused on patients with episodic migraine (headache on ≤ 14 days a month) who:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Suffer a significant degree of disability as a result of their migraine, and for whom acute medication treatment has not proved sufficient to minimize this disability. 2. May be responding well to their symptomatic medications, but in whom a high frequency of acute medication use may place them at risk for medication overuse headache or significant systemic side effects. <p>Although it is likely that physicians may extrapolate from the evidence presented here and use it for the care of patients with higher migraine frequencies, the literature reviewed for these guidelines did not include patients with chronic migraine (headache on > 14 days a month).</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Literatursuche nach prospektiven doppelblinden RCT bei erwachsenen Patienten in Medline, Embase, Cochrane Datenbank. Zusätzlich Konsensusprozess und Expertenpanels</p>



Primärer Endpunkt für die LL: Kopfschmerzhäufigkeit

- Suchzeitraum: initial 1950-2007, Update bis 2011
- Qualität der Studien wurde untersucht: assembly of comparable groups, adequate randomization, allocation concealment, confounders distributed equally, maintenance of comparable groups, absence of overall high or important differential loss to follow-up, measurement instruments are acceptable and applied equally, masking of outcome assessment, clear definition of interventions, all important outcomes considered and intention to treat analysis performed.
- Empfehlungen basieren auf GRADE System
- Alle Aussagen mit Literaturstellen verknüpft
- Leitlinie der Evidenzstufe S3 (AWMF)

LoE

Level of Evidence	Definition
High	We are confident that the true effect lies close to the estimate given by the evidence available.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate, but there is a possibility it is substantially different.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different.
Very low	We have little confidence in the effect estimate.

GoR

Recommendation Grade	Benefits versus Risks	Clinical Implication
Strong – high quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burdens for most patients	Can apply to most patients in most circumstances
Strong – moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burdens for most patients	Can apply to most patients, but there is a chance the recommendation may change with more research
Strong – Low quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burdens for most patients	Can apply to most patients, but there is a good chance the recommendation could change with more research
Weak – high quality evidence	Benefits are more closely balanced with risks and burdens for many patients	Whether a medication is used will depend upon patient circumstances
Weak – Moderate quality evidence	Benefits are more closely balanced with risks and burdens for many patients	Whether a medication is used will depend upon patient circumstances, but there is less certainty about when it should be used
Weak – low quality evidence	Benefits are more closely balanced with risks and burdens	There is considerable uncertainty about when to use this medication

Empfehlungen

Divalproex sodium / sodium valproate

Weak recommendation, high quality evidence: While there is high quality evidence that divalproex sodium 500 to 1500 mg per day is effective for migraine prophylaxis, a weak recommendation was made based on the risk benefit profile of



this medication for many patients. Divalproex sodium often promotes weight gain and may cause reversible tremor and hair loss. It is usually avoided in women with child bearing potential. When considered for this patient group, it should be given with folic acid, and caution should be exercised with careful consideration of birth control status due to the potential risk for teratogenicity.

Topiramate

Strong recommendation, high quality evidence: We recommend that clinicians offer topiramate to eligible patients for migraine prophylaxis. We found high quality evidence that topiramate provides a reduction in migraine frequency, though side effects from treatment are common. Due to the high number of adverse events and withdrawals on the 200 mg dose of topiramate, and the high quality evidence for a therapeutic benefit on the 100 mg dose, the recommended target dosage of topiramate for migraine prophylaxis is 100 mg per day. As was done in the clinical trials, the dosage should be increased gradually.

Propranolol

Strong recommendation, high quality evidence: We recommend that clinicians offer propranolol at a target dose of 80 to 160 mg per day to eligible patients for migraine prophylaxis. Studies comparing propranolol to calcium channel blockers (mainly flunarizine), and metoprolol suggest comparative efficacy between treatments.

Metoprolol

Strong recommendation, high quality evidence: We recommend that clinicians offer metoprolol (100 to 200 mg daily) to eligible patients for migraine prophylaxis.

Flunarizine

Weak recommendation, high quality evidence: While there is high quality evidence that flunarizine 10 mg per day is effective for migraine prophylaxis, a weak recommendation was made because treatment is often limited by side effects, including depression and weight gain.

Botulinum Toxin Typ A

Strong recommendation, high quality evidence: We recommend against providing botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine in patients with less than 15 headache days per month. The evidence indicates that botulinum toxin type A is no better than placebo for the prophylaxis of migraine in such patients.

Additional monotherapy drug strategies: EXPERT CONSENSUS

i. Topiramate is a useful migraine prophylactic drug. Although used for first time prophylaxis by some clinicians, it is not included here in the “First time” strategies because of its side effect profile. An exception is when it is used as part of the increased body mass index strategy.

ii. Divalproex sodium is a useful migraine prophylactic drug in patients when other prophylactic drugs have failed. Given its teratogenicity, it should generally be avoided in women with child bearing potential and if used, should only be used



	<p>when the benefits are felt to outweigh the risks, and with appropriate contraception in place.</p> <p>iii. Gabapentin can be considered in patients when other prophylactics have failed. It has the advantage of few drug interactions. Evidence for efficacy is less strong than for some other prophylactics.</p> <p>iv. Flunarizine can be a useful prophylactic when other prophylactics have failed, but should be avoided in patients with a significant history of depression. Patients on flunarizine should be monitored for onset of depression.</p> <p>Refractory patient strategy: EXPERT CONSENSUS</p> <p>i. The simultaneous use of more than one prophylactic drug may be of benefit in patients with migraine refractory to prophylactic monotherapy.</p> <p>ii. The following drug combinations may be useful in patients with refractory migraine, based primarily on non-randomized trials and clinical experience: beta-blockers and topiramate, beta-blockers and divalproex sodium, beta-blockers and amitriptyline, and amitriptyline and topiramate.</p> <p>iii. Patients requiring prophylactic polypharmacy should be considered for specialist referral.</p> <p>26. Schulman EA, Lake III AE, Goadsby PJ, et al. Defining Refractory Migraine and Refractory Chronic Migraine: Proposed Criteria From the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. <i>Headache</i>. 2008;48:778-82.</p> <p>27. Lipton RB, Silberstein SD, Saper JR, Bigal ME, Goadsby PJ. Why headache treatment fails. <i>Neurology</i>. 2003;60:1064-70.</p> <p>28. Evans RW, Pascual J, Lainez, MJA, Leira R. Bending the Rule of Monotherapy for Migraine Prevention? <i>Headache</i>. 2005;45: 748-50.</p> <p>29. Peterlin BL, Calhoun AH, Siegel S, Mathew NT. Rational Combination Therapy in Refractory Migraine. <i>Headache</i>. 2008; 48:805-19.</p> <p>30. Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. <i>Acta Neurol Scand</i>. 2007: 15:81-3.</p> <p>31. Martínez HR, Londoño O, Cantú-Martínez L, del Carmen Tarín L, Castillo CD. Topiramate as an adjunctive treatment in migraine prophylaxis. <i>Headache</i>. 2003 Nov-Dec;43(10):1080-4.</p> <p>32. Pascual J, Leira R, Láinez JM. Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a b-blocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. <i>Cephalalgia</i>. 2003;23: 961-2.</p> <p>33. Keskinbora K, Aydinli I. A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine. <i>Clin Neurol Neurosurg</i>. 2008;110: 979-84.</p>
<p>Sarchielli P et al., 2012 [13].</p> <p>Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version.</p>	<p>Leitlinie der Italian Society for the Study of Headaches</p> <p>Zielpopulation: Patienten mit chronischer oder episodischer Migräne</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Literatursuche in MEDLINE und Panel Diskussion</p> <ul style="list-style-type: none"> – Update einer LL von 2001 – Suchzeitraum: 2001-2011 – RCTs und Meta-Analysen eingeschlossen. Nur wenn RCT nicht vorhanden wurden auch Studien schlechterer Qualität eingeschlossen – Leitlinie der Evidenzstufe S2e (AWMF) <p>LoE</p>



Table 1 Levels of evidence

Level A: Two or more clinically controlled, randomized, double-blind studies carried out according to good clinical practice (GCP) versus placebo or versus an active drug for which there is proven evidence of efficacy

Level B: One clinically controlled study according to GCP or more than one controlled case-control study/ies or Cohort study/ies

Level C: Favourable judgement of two-thirds of the Ad Hoc Committee, historical controls, non-randomized studies, case reports

GoR

Table 4 Levels of recommendation for the pharmacological treatment of primary headaches

Level I Drugs with high efficacy supported by statistically significant data (evidence of at least two controlled, randomized studies versus placebo or versus active drugs of proven efficacy) or very high clinical benefit for patients (clinical effectiveness +++) and with no severe adverse events

Level II Drugs whose value of efficacy is statistically of lower significance compared to drugs of group I and with a less significant clinical benefit for patients (clinical effectiveness ++) and no severe adverse events

Level III Drugs showing efficacy from a statistical point of view but not from a clinical point of view (contrasting results or evidence is not conclusive). The drugs belonging to this group were further subdivided into two subgroups:
(a) Drugs with no severe adverse events
(b) Unsafe drugs or with complex indications for use (e.g. special diets) or important pharmacological interactions

Level IV Drugs of proven efficacy but with frequent and severe adverse events or drugs whose efficacy has not been proven from a clinical or statistical point of view (no difference with respect to placebo). Drugs with unknown clinical patient benefit or statistical significance of efficacy (data unavailable or insufficient)

Assessment of the clinical effectiveness of treatments



	<p>Preventive drugs</p> <ul style="list-style-type: none">+++ The majority ($\geq 50\%$) of the patients experienced a reduction, of at least 50 %, in the frequency (and intensity) of attacks++ Many patients (from ≥ 30 to $< 50\%$) experienced a reduction, of at least 50 %, in the frequency (and intensity) of attacks+ Some of the patients (from ≥ 20 to $< 30\%$) experienced a reduction, of at least 50 %, in the frequency (and intensity) of attacks0 Less than 20 % of the treated patients received a clinical benefit? The members of the Ad Hoc Committee were unable to express any judgement on effectiveness based on their personal clinical impressions <p>Anmerkung zur Leitlinie: unklar, ob eine Level I Empfehlung zwangsläufig mit hoher Evidenzstufe verbunden ist, oder ob ein hoher klinischer Effekt gezeigt unter geringerer Studienqualität ausreicht.</p>
	<p>Empfehlungen</p> <ol style="list-style-type: none">1. A good response to prophylactic treatment is obtained if there is at least a 50 % reduction in the frequency and severity of migraine attacks and a significant improvement in the quality of life is reached.2. To minimize side effects and improve patient's compliance, the most appropriate drug should be taken at the lowest dosage, preferentially as a monotherapy. Doses can be slowly increased until therapeutic goals are achieved without side effects.3. Prophylactic treatment should be maintained for at least 3 months. Clinical benefit may take some time to be obtained.4. Prophylactic drugs should be chosen based on patient's comorbidities.5. Particular attention should be devoted to drug–drug and drug–food interactions.6. Most preventive drugs may have a teratogenic effect. Women should use a safe contraception.7. Prophylactic treatment during pregnancy should be limited to special situations, and in these cases drugs with lowest risk for the foetus should be preferred.



Drugs for the preventive treatment of migraine with a level of recommendation I and II			
Drug (by oral route)	Daily dosage (mg)	Level of recommendation	Comments
Beta-blockers			
Propranolol	80–240	I	Useful in patients with hypertension, anxiety and panic disorders. It can exacerbate depression. Do not use with ergotamine. Increase doses gradually. Particularly useful in patients with essential tremor. Most frequent adverse events are fatigue, mood disorders, nightmares. Other side effects are bradycardia, orthostatic hypotension, impotence, hallucinations, weight gain
Metoprolol	50–200	I	Same indications and side effects as for propranolol, excluding essential tremor
Atenolol	100	I	Same indications and side effects as for propranolol, excluding essential tremor
Bisoprolol	5–10	II	Same indications and side effects as for propranolol, excluding essential tremor
Nadolol	40–240	II	
Calcium channel blockers			
Flunarizine	5–10	I	Use administration schedules with periodic suspensions (i.e. 5 days/week or 3 weeks/month), to avoid the accumulation of the drug Most frequent side effects are weight gain, sedation and depression. Extrapyramidal symptoms may be observed in elderly patients. The recommended dose to reduce adverse events is 5 mg
Cinnarizine	75–150	II	Most frequent side effects are weight gain and drowsiness
Antidepressants tricyclic			
Amitriptyline	10–75	I	Dosages tested in clinical trials, the majority of them dated, are in general higher than those usually used in clinical practice for prophylactic treatment of migraine A progressive increase in doses is recommended until maintenance doses are reached in order to reduce adverse events Most frequent side effects are drowsiness, weight gain and anticholinergic symptoms. Particularly useful in patients with depression, concurrent migraine and tension-type headache. Higher doses should be used in patients with comorbid depression
Antiepileptic drugs			
Sodium valproate	500–1,500	I	Controlled release formulations are available with a better tolerability profile. Recommended for patients with prolonged or atypical migraine aura. Not recommended in patients with liver disease and haemorrhagic diathesis. A progressive increase in doses is recommended. Frequent adverse events include nausea, asthenia, somnolence. Other side effects include weight gain, hair loss and tremor. Teratogenic potential
Topiramate	50–100	I	Gradual increase of dosage is recommended. Frequent, not serious adverse events include paresthesiae, memory and concentration disturbances, nausea, weight loss and drowsiness. Rare serious adverse events include kidney stones, narrow-angle glaucoma
Gabapentin	900–2,400	II	Recommended for elderly patients. Well tolerated
5HT-antagonists			
Pizotifen	1.5	II	Frequent adverse events include weight gain and somnolence
Other drugs			
Dihydroergotamine	10	II	Do not use within 6 h after triptan administration. Useful for intermittent or short-term prophylaxis. Withdrawal could be associated with rebound headache
Dihydroergocriptine	20	II	Mild side effects. Withdrawal could be associated with rebound headache
Onabotulinum toxin type A	155–195 U*	IV (episodic migraine) I (chronic migraine)	The majority of controlled studies have not provided conclusive results in episodic migraine It is effective in chronic migraine. Costs are comparable to topiramate 100 mg for a period of treatment of 3 months and lower than topiramate for a period of 4 months



Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 13.03.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees
2	migrain*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.03.2017

#	Suchfrage
1	migraine disorders[MeSH Terms]
2	migrain*[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
5	#4 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2017/03/13

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.03.2017

#	Suchfrage
1	migraine disorders[MeSH Terms]
2	headache disorders, primary[MeSH Major Topic]
3	migrain*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
6	#5 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2017/03/13



Literatur:

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Teil A Ziffer V, Valporinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter vom 27. November 2015 ; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 25.02.2016 B1); in Kraft getreten am 26.02.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 27.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2399/2015-11-27_AM-RL-VI_Valproinsaeure-Migraene_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter vom 16. September 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 27.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2181/2010-09-16_AM-RL-VI_Valproinsaeure_ZD.pdf.
3. **Guo Y, Han X, Yu T, Yao G.** Meta-analysis of efficacy of topiramate in migraine prophylaxis. *Neural Regen Res* 2012;7(23):1806-1811.
4. **He A, Song D, Zhang L, Li C.** Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. *J Headache Pain* 2017;18(1):26.
5. **Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al.** A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015;10(7):e0130733.
6. **Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y.** Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307(16):1736-1745.
7. **Kim M, Danielsson A, Ekelund AC, Kemppainen E, Sjögren P, Svanberg T, et al.** Botulinum toxin type A for prophylactic treatment of chronic migraine [online]. Göteborg (SWE): Sahlgrenska University Hospital, Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum), Region Västra Götaland; 2014. [Zugriff: 16.03.2017]. URL: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Botulinum%20toxin%20type%20A%20for%20Prophylactic%20Treatment%20till%20publicering%202014-05-23.pdf>.
8. **Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC.** Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013(6):Cd010610. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010610/abstract>.
9. **Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC.** Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013(6):Cd010611. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010611/abstract>.
10. **Mulleners WM, McCrory DC, Linde M.** Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia* 2015;35(1):51-62.
11. **National Clinical Guideline Centre (NCGC).** Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2012. [Zugriff: 16.03.2017]. (Clinical Guideline; Band 150). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg150/evidence/full-guideline-188258221>.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

12. **Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN, et al.** Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
13. **Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al.** Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012;13 Suppl 2:S31-70.
14. **Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al.** Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med* 2013;28(9):1225-1237.
15. **Shamliyan TA, Kane RL, Taylor FR.** Migraine in Adults: Preventive Pharmacologic Treatments [online]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2013. [Zugriff: 16.03.2017]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138287/pdf/Bookshelf_NBK138287.pdf.
16. **Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E.** Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78(17):1337-1345.
17. **Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al.** Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;86(19):1818-1826.

3. Addendi

**Addendum zu Modul 3A zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Fremanezumab (AJOVY®)

Teva GmbH

**Addendum zur Wahl der zweckmäßigen
Vergleichstherapie Modul 3A**

Stand: 05.09.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2	Referenzen	4

1 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In Rahmen der anderen Nutzenbewertungsverfahren zu den neuen CGRP-Antikörpern in der Indikation Migräneprophylaxe (Erenumab (Aimovig[®]) und Galcanezumab (Emgality[®])) wurde vom G-BA in den entsprechend stattgefundenen Beratungsgesprächen (Erenumab: 2016-B-009; Galcanezumab: 2017-B-299) darauf hingewiesen, „dass in der Behandlungssituation der Migräneprophylaxe idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollen, aber es nicht zwingend vorausgesetzt werden kann, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor Best Supportive Care in Frage kommt. Daher kann im Rahmen einer Studie die Behandlung mit Best Supportive Care in Patientenpopulation c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Gruppe a): Propranolol/Metoprolol, Topiramamat, Flunarizin oder Amitriptylin nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.“ [1; 2] Diese Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wird in den IQWiG-Bewertungen A18-71 und A19-28 sowie im G-BA-Beschluss zu Erenumab vom 02.05.2019 bestätigt [3-5]. In der Nutzenbewertung A19-44 zu Fremanezumab führt das IQWiG ebenfalls an, dass, analog zu den anderen Verfahren, zur Beantwortung der Fragestellung 3 (Patienten für die nur noch die Therapie mit Best Supportive Care in Frage kommt), die relevante Teilpopulation auf mindestens 2 Vortherapien nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben sollte [6].

Teva belegt den Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber den oben genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Fragestellung 3/Teilpopulation c in den vorgelegten Zusatzanalysen zu Modul 4A in einem Addendum.

2 Referenzen

1. Lilly Deutschland GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Galcanezumab (Emgality®). Modul 3A.
2. Novartis Pharma GmbH 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Erenumab (Aimovig®). Modul 3A.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss Erenumab.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Erenumab A18-71.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Galcanezumab A19-28.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Fremanezumab A19-44.

**Zusatzanalysen zum Dossier zur
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Fremanezumab (AJOVY®)

Teva GmbH

Addendum Modul 4A – Teilpopulation a

Zusatzanalysen zur Stellungnahme

*Zusatznutzen von Fremanezumab zusätzlich zu einer
bereits bestehenden Migräneprophylaxetherapie
in Patientenpopulation a (Add-on-Nutzen)*

Daten der HALO-Studien
(TEV4815-CNS-30049 und TEV4815-CNS-30050)

Stand: 05.09.2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	11
1 Einleitung	12
2 Bildung der Teilpopulationen mITTa₁ (Add-on-Therapie mit Fremanezumab)	12
3 Ergebnisse HALO (CM)	14
4 Ergebnisse HALO (EM)	30
5 Meta-Analysen HALO (CM) und HALO (EM)	46
6 Anhang: Einzelergebnisse der mITTa₁-Population der Studie HALO (CM)	57
7 Anhang: Einzelergebnisse der mITTa₁-Population der Studie HALO (EM)	107
8 Anhang: Meta-Analysen ohne statistische Signifikanz oder klinische Relevanz ..	157
9 Referenzen	191

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa- und mITTa ₁ -Populationen der HALO (CM)-Studie	14
Tabelle 3-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa- und mITTa ₁ -Populationen der HALO (CM)-Studie	17
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa- und mITTa ₁ -Population der der HALO (EM)-Studie.....	30
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa- und mITTa ₁ -Populationen der HALO (EM)-Studie.....	33
Tabelle 5-1: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa ₁ - Population der der HALO (CM+EM) -Studie in der Meta-Analyse	46
Tabelle 6-1: Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote).....	57
Tabelle 6-2: MMD	58
Tabelle 6-3 Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD	59
Tabelle 6-4: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	61
Tabelle 6-5: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	62
Tabelle 6-6: MHD	63
Tabelle 6-7: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD	64
Tabelle 6-8: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	66
Tabelle 6-9: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen.....	67
Tabelle 6-10: Tage mit Photophobie oder Phonophobie.....	68
Tabelle 6-11: MAHMD.....	69
Tabelle 6-12: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation.....	70
Tabelle 6-13: HIT-6 (Rücklaufquote)	71
Tabelle 6-14: HIT-6	72
Tabelle 6-15: HIT-6 Responder	73
Tabelle 6-16: EQ-5D-5L VAS (Rücklaufquote).....	74
Tabelle 6-17: VAS des EQ-5D-5L.....	75
Tabelle 6-18: WPAI (Absentismus) (Rücklaufquote).....	76
Tabelle 6-19: WPAI (Absentismus).....	77
Tabelle 6-20: WPAI (Präsentismus) (Rücklaufquote)	78
Tabelle 6-21: WPAI (Präsentismus)	79
Tabelle 6-22: WPAI (Gesamteinschränkung) (Rücklaufquote).....	80
Tabelle 6-23: WPAI (Gesamteinschränkung)	81
Tabelle 6-24: WPAI (Aktivitätseinschränkung) (Rücklaufquote)	82
Tabelle 6-25: WPAI (Aktivitätseinschränkung)	83

Tabelle 6-26: MSQoL (Rücklaufquote)	84
Tabelle 6-27: MSQoL (Emotionale Verfassung)	85
Tabelle 6-28: MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)	86
Tabelle 6-29: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)	87
Tabelle 6-30: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte)	88
Tabelle 6-31: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte)	89
Tabelle 6-32: MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte)	90
Tabelle 6-33: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte)	91
Tabelle 6-34: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 7,9$ Punkte)	92
Tabelle 6-35: Überlebensrate	93
Tabelle 6-36: UEs.....	94
Tabelle 6-37: UEs von besonderem Interesse	96
Tabelle 6-38: UEs gemäß Systemorganklassen	97
Tabelle 6-39: Therapieabbrüche aufgrund von UEs	105
Tabelle 6-40: SUEs	106
Tabelle 7-1: Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote).....	107
Tabelle 7-2: MMD	108
Tabelle 7-3: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD	109
Tabelle 7-4: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	110
Tabelle 7-5: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	111
Tabelle 7-6: MHD	112
Tabelle 7-7: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD	113
Tabelle 7-8: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	115
Tabelle 7-9: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen.....	116
Tabelle 7-10: Tage mit Photophobie oder Phonophobie.....	117
Tabelle 7-11: MAHMD.....	118
Tabelle 7-12: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation.....	119
Tabelle 7-13: MIDAS (Rücklaufquote)	120
Tabelle 7-14: MIDAS (Gesamtscore)	121
Tabelle 7-15: MIDAS (Grad der Behinderung)	122
Tabelle 7-16: VAS des EQ-5D-5L (Rücklaufquote).....	123

Tabelle 7-17: VAS des EQ-5D-5L	124
Tabelle 7-18: WPAI (Absentismus) (Rücklaufquote).....	125
Tabelle 7-19: WPAI (Absentismus).....	126
Tabelle 7-20: WPAI (Präsentismus) (Rücklaufquote)	127
Tabelle 7-21: WPAI (Präsentismus)	128
Tabelle 7-22: WPAI (Gesamteinschränkung) (Rücklaufquote).....	129
Tabelle 7-23: WPAI (Gesamteinschränkung)	130
Tabelle 7-24: WPAI (Aktivitätseinschränkung) (Rücklaufquote)	131
Tabelle 7-25: WPAI (Aktivitätseinschränkung)	132
Tabelle 7-26: MSQoL (Rücklaufquote)	133
Tabelle 7-27: MSQoL (Emotionale Verfassung).....	134
Tabelle 7-28: MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)	135
Tabelle 7-29: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion).....	136
Tabelle 7-30: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte)	137
Tabelle 7-31: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte)	138
Tabelle 7-32: MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte).....	139
Tabelle 7-33: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um \geq $5,0$ Punkte)	140
Tabelle 7-34: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um \geq $7,9$ Punkte)	141
Tabelle 7-35: Überlebensrate	142
Tabelle 7-36: UEs.....	143
Tabelle 7-37: UEs von besonderem Interesse	145
Tabelle 7-38: UEs gemäß Systemorganklassen	146
Tabelle 7-39: Therapieabbrüche aufgrund von UEs	155
Tabelle 7-40: SUEs	156

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 5-1: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD zu Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	49
Abbildung 5-2: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD zu Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	49
Abbildung 5-3: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	50
Abbildung 5-4: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)	50
Abbildung 5-5: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	51
Abbildung 5-6: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	51
Abbildung 5-7: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	52
Abbildung 5-8: Veränderung der durchschnittlichen MHD über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	52
Abbildung 5-9: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD zu Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	53
Abbildung 5-10: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD zu Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	53
Abbildung 5-11: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	54
Abbildung 5-12: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)	54
Abbildung 5-13: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	55
Abbildung 5-14: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab).....	55
Abbildung 5-15: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	56
Abbildung 5-16: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab).....	56
Abbildung 8-1: Veränderungen der durchschnittlichen MMD in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	157
Abbildung 8-2: Veränderungen der durchschnittlichen MMD in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	157
Abbildung 8-3: Veränderungen der durchschnittlichen MMD über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	158
Abbildung 8-4: Veränderungen der durchschnittlichen MMD über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)	158

Abbildung 8-5: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	159
Abbildung 8-6: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	159
Abbildung 8-7: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)	160
Abbildung 8-8: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	160
Abbildung 8-9: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab).....	161
Abbildung 8-10: Veränderung der durchschnittlichen MHD in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	161
Abbildung 8-11: Veränderung der durchschnittlichen MHD in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	162
Abbildung 8-12: Veränderung der durchschnittlichen MHD über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)	162
Abbildung 8-13: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	163
Abbildung 8-14: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	163
Abbildung 8-15: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab).....	164
Abbildung 8-16: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	164
Abbildung 8-17: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab).....	165
Abbildung 8-18: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	165
Abbildung 8-19: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)	166
Abbildung 8-20: Tage mit Photophobie oder Phonophobie in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	166
Abbildung 8-21: Tage mit Photophobie oder Phonophobie in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	167
Abbildung 8-22: Tage mit Photophobie oder Phonophobie über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	167
Abbildung 8-23: Tage mit Photophobie oder Phonophobie über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)	168
Abbildung 8-24: MAHMD in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	168
Abbildung 8-25: MAHMD in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	169
Abbildung 8-26: MAHMD über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab) ..	169

Abbildung 8-27: MAHMD über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)	170
Abbildung 8-28: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	170
Abbildung 8-29: VAS des EQ-5D-5L in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	171
Abbildung 8-30: VAS des EQ-5D-5L in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	171
Abbildung 8-31: WPAI (Absentismus) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	172
Abbildung 8-32: WPAI (Absentismus) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	172
Abbildung 8-33: WPAI (Präsentismus) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	173
Abbildung 8-34: WPAI (Präsentismus) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	173
Abbildung 8-35: WPAI (Gesamteinschränkung) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	174
Abbildung 8-36: WPAI (Gesamteinschränkung) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	174
Abbildung 8-37: WPAI (Aktivitätseinschränkung) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	175
Abbildung 8-38: WPAI (Aktivitätseinschränkung) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	175
Abbildung 8-39: Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	176
Abbildung 8-40 Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	176
Abbildung 8-41: Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	177
Abbildung 8-42: Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	177
Abbildung 8-43: MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	178
Abbildung 8-44: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	178
Abbildung 8-45: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	179
Abbildung 8-46: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	179
Abbildung 8-47: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 7,9$ Punkte) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	180

Abbildung 8-48: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 7,9$ Punkte) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab).....	180
Abbildung 8-49: Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	181
Abbildung 8-50: Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	181
Abbildung 8-51: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	182
Abbildung 8-52: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)	182
Abbildung 8-53: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)	183
Abbildung 8-54: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab).....	183
Abbildung 8-55: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	184
Abbildung 8-56: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE (monatliche Dosierung Fremanezumab).....	184
Abbildung 8-57: Anzahl der Patienten mit milden UEs (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	185
Abbildung 8-58: Anzahl der Patienten mit milden UEs (monatliche Dosierung Fremanezumab).....	185
Abbildung 8-59: Anzahl der Patienten mit moderaten UEs (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	186
Abbildung 8-60: Anzahl der Patienten mit moderaten UEs (monatliche Dosierung Fremanezumab).....	186
Abbildung 8-61: Anzahl der Patienten mit schweren UEs (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	187
Abbildung 8-62: Anzahl der Patienten mit schweren UEs (monatliche Dosierung Fremanezumab).....	187
Abbildung 8-63: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	188
Abbildung 8-64: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse (monatliche Dosierung Fremanezumab)	188
Abbildung 8-65: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	189
Abbildung 8-66: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte (monatliche Dosierung Fremanezumab)	189
Abbildung 8-67: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab).....	190

Abbildung 8-68: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE (monatliche Dosierung
Fremanezumab)..... 190

Abkürzungsverzeichnis

EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimension-5 response level version
HIT-6	6-Item Headache Impact Test
MAHMD	monthly acute headache medication days
MHD	monthly headache days of at least moderate severity (Tage mit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat)
mITTa	modified intention-to-treat Population a (ursprüngliches Fremanezumab Dossier)
mITTa ₁	modified intention-to-treat Population a ₁ (Fremanezumab Add-on zu bestehender Migräneprophylaxe)
MMD	monatliche Migränetage
MSQoL	Migraine-Specific Quality of Life
mtl.	monatliche Dosierung Fremanezumab
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
vj.	vierteljährliche Dosierung Fremanezumab
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Einleitung

Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung vom 15.08.2019 die Population a aufgrund von Strukturungleichheit nicht anerkannt. Es hält das „gewählte Vorgehen zur Bildung der Teilpopulationen nicht für sachgerecht, weil dadurch die Randomisierung bzw. Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen nicht mehr aufrechterhalten bleibt.“

Bei den beiden HALO-Studien wurden Patienten anhand der Einnahme von begleitender Migräneprophylaxetherapie zu Baseline (im Folgenden Begleitmedikation genannt) stratifiziert, es entspricht demnach nicht prinzipiell einer Strukturungleichheit, weil hinsichtlich der Begleitmedikation eine Strukturgleichheit der Studienarme erzielt wurde. Klar ist, dass zu Beginn der Randomisierung, welche auch erhalten bleibt, kein Neustart mit einer Migräneprophylaxe erlaubt war außer für diejenigen Patienten in den Vergleichsarmen mit Fremanezumab. Das G-BA-Kriterium, dass das Fortführen einer bestehenden Therapie nicht als Anerkennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt, ist jedoch aus klinischer Sicht kritisch zu hinterfragen. Die Weiterführung einer partiell effektiven Prophylaxe hat eine klinische Relevanz, da eine bestehende Therapie – auch im Rahmen der HALO-Studien (obwohl die Einschlusskriterien erfüllt wurden) – nicht zwingend unwirksam oder mangelnd wirksam sein muss. Gleichwohl sind mit den neuen CGRP-Therapien Behandlungseffekte möglich, welche mit herkömmlichen Wirkstoffklassen bisher nicht möglich waren (z. B. Reduktion der Migränetage um $\geq 50\%$). Insofern ist eine klinische Verbesserung über die der bestehenden Therapie möglich – aber eben nur mit dem neuen Wirkstoff Fremanezumab. Ein Therapiewechsel innerhalb der herkömmlichen Wirkstoffklassen ist demzufolge nicht immer angezeigt und kann sowohl bei partiellem Therapieerfolg in einer Verschlechterung der Ergebnisse resultieren (weil ja auch ansonsten die aktuelle Prophylaxe nicht fortgeführt worden wäre, wenn sie gar nicht wirksam wäre), oder in einer Verbesserung, wenn eine unerwartet gute Wirksamkeit bei einem Wechsel auf eine alte bekannte Wirkstoffklasse einsetzen würde. Da diese gute Wirksamkeit jedoch gemäß der bei Studieneinschluss immer noch hohen Anzahl an monatlichen Migränetagen offensichtlich nicht gegeben war, ist eine Wirksamkeitsunterschätzung des zVT-Studienarmes möglich, aber unwahrscheinlich. Insofern geht Teva in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden davon aus, dass wichtige Informationen auch hinsichtlich des Zusatznutzens für die Population a aus den HALO-Studien gewonnen werden können.

Teva reicht neue Daten zu Teilpopulation a ein, welche Patienten vergleichen, die entweder eine Prophylaxe mit einer der vier G-BA benannten Wirkstoffklassen (Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin) erhalten, oder welche o.g. Therapie plus Fremanezumab bekommen. Die Analysen dienen der Darstellung des Zusatznutzens von Fremanezumab als Add-on-Therapie.

2 Bildung der Teilpopulationen mITTa₁ (Add-on-Therapie mit Fremanezumab)

Im Rahmen des vorgelegten AMNOG-Dossiers zu Fremanezumab erfolgte die Selektion der Patientenpopulation a (modified intention-to-treat (mITTa)); unbehandelte Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen

oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind) zur Erfüllung der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie a (zVTa; unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie: Beta-Blocker [Metoprolol oder Propranolol] oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin) aus den Studien HALO CM und HALO EM folgendermaßen [1]:

- Einschluss der Patienten **im jeweiligen „Placeboarm“, die während der Studie folgende Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe** einnahmen: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin

Die Patienten aus den „Placeboarmen“ wurden mit den Patienten aus denselben Studien, die eine Fremanezumab-Behandlung erhielten, verglichen. Diese nahmen keine Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe ein. Demnach wurden die Patienten der Fremanezumabarme wie folgt selektiert:

- Einschluss der Patienten im jeweiligen Fremanezumabarm **ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie (Monotherapie).**

Teva ist der Ansicht, dass diese Teilpopulation geeignet ist, um den Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zVTa darzustellen.

Grundsätzlich ist jedoch die Fortführung einer bestehenden Migräneprophylaxe bei Initiierung der Therapie mit Fremanezumab möglich. In der Fachinformation von AJOVY® ist die begleitende Therapie mit folgender Formulierung abgebildet: „Bei Einleitung der Behandlung mit Fremanezumab kann die Therapie mit einem Arzneimittel zur Migräneprophylaxe begleitend fortgeführt werden, sofern es vom Verordnenden für notwendig erachtet wird“ [2]. In diesem Zusammenhang soll mittels der vorliegenden Analyse untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß, die Gabe von Fremanezumab als Add-on Therapie, die im AMNOG Dossier dargestellten Ergebnisse verändert.

Die Patientenpopulation mITTa₁ dient somit der Darstellung des Zusatznutzens von Fremanezumab zusätzlich zu einer bereits bestehenden Migräneprophylaxetherapie (Add-on).

Die Selektion der mITTa₁ erfolgte durch:

- Einschluss der Patienten **in den jeweiligen Behandlungsarmen, die während der Studie folgende Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe** einnahmen (Add-on Therapie): Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin

Die Ergebnisse der mITTa₁ sind als Ergänzung der mITTa anzusehen, um ein allumfassendes Bild des Zusatznutzens von Fremanezumab im Zusammenhang mit den verschiedenen möglichen Therapiekonzepten zu generieren.

3 Ergebnisse HALO (CM)

In der folgenden Tabelle wird das Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa, wie er im Rahmen des Nutzendossiers abgeleitet wurde, dem der neu selektierten mITTa₁ gegenübergestellt.

Tabelle 3-1: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa- und mITTa₁-Populationen der HALO (CM)-Studie

Endpunkt	Fremanezumab Dossier		Add-on-Therapie	
	mITTa		mITTa ₁	
	In Monat 3	Über 12 Wochen	In Monat 3	Über 12 Wochen
Dimension: Mortalität				
Überleben	-		-	
Dimension: Morbidität				
Veränderung der durchschnittlichen MMD	-	-	-	-
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um $\geq 50\%$ (klinisch relevant)	●● (für mtl.)	●●	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	-	-	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	-	●● (für mtl.)	-	●● (für vj.)
Veränderung der MHD	-	-	-	-
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD	●● (für mtl.)	●●	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	-	-	-	●● (für vj.)
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	-	-	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie	-	-	-	-
Veränderung der MAHMD	-	● (für mtl.)	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	-	-	-	-

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Endpunkt	Fremanezumab Dossier		Add-on-Therapie	
	mITTa		mITTa ₁	
	In Monat 3	Über 12 Wochen	In Monat 3	Über 12 Wochen
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung: Veränderung im HIT-6	-	n/a	-	n/a
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung: HIT-6 Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)	-	n/a	• (für mtl.)	n/a
Allgemeine Gesundheit: Veränderung im VAS des EQ-5D-5L	-	n/a	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Absentismus)	-	n/a	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Präsentismus)	-	n/a	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Gesamteinschränkung)	-	n/a	-	n/a
Tägliche Aktivitäten außerhalb der Arbeit: Veränderung im WPAI (Domäne: Aktivitätsbeeinträchtigung)	-	n/a	-	n/a
Dimension: Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	-	n/a	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	-	n/a	-	n/a
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	-	n/a	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	-	n/a	-	n/a

Endpunkt	Fremanezumab Dossier		Add-on-Therapie	
	mITTa		mITTa ₁	
	In Monat 3	Über 12 Wochen	In Monat 3	Über 12 Wochen
MSQoL (Domäne: Emotionale Verfassung)	-	n/a	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte (Domäne: Emotionale Verfassung)	-	n/a	-	n/a
Dimension: Sicherheit				
UEs	-	-	-	-
UEs von besonderem Interesse	-	-	-	-
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	-	-	-	-
SUEs	-	-	-	-
<p>●● beträchtlicher Zusatznutzen ● geringer Zusatznutzen - Kein Zusatznutzen/Schaden belegbar n/a nicht erhoben</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, gelten die erzielten klinisch relevanten Ergebnisse für beide Fremanezumab-Dosierungen.</p> <p>EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity (Tage mit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>				

Es zeigt sich im Vergleich zu der beim G-BA eingereichten mITTa bei Patienten mit CM unter der Gabe von Fremanezumab mit gleichzeitiger Einnahme der zVTa ein beträchtlicher Zusatznutzen bezüglich der Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerzen für die vierteljährliche Dosierung sowie ein geringer Zusatznutzen bezüglich der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen gemessen an der HIT-6 Responderrate für die monatliche Dosierung.

Hinsichtlich der Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere zeigt sich in der mITTa₁ ein beträchtlicher Zusatznutzen für die vierteljährliche Dosierung anstelle der monatlichen Dosierung in der mITTa.

Für die Endpunkte Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 %, Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD und Veränderung der MAHMD zeigte sich in der mITTa₁ kein klinisch relevanter Effekt mehr.

In allen übrigen nicht aufgeführten Endpunkten war der Zusatznutzen in der mITTa₁ identisch mit der in der mITTa (Tabelle 3-1).

Ein Grund für eine fehlende statistische Signifikanz in der mITTa₁ kann die geringe Fallzahl sein. In die mITTa konnten 49, 322 und 325 Patienten und in die mITTa₁ lediglich 49, 54 und 54 Patienten in die Behandlungsarme Placebo, vierteljährliche und monatliche Dosierung von Fremanezumab eingeschlossen werden. Insgesamt zeigte sich jedoch nur ein geringer Einfluss der Gabe von Fremanezumab als Add-on Therapie auf den abgeleiteten Zusatznutzen. Tabelle 3-2 stellt die Ergebnisse der mITTa₁ gegenüber der mITTa für CM-Patienten im Detail dar.

Tabelle 3-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa- und mITTa₁-Populationen der HALO (CM)-Studie

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO CM mITTa P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	HALO CM mITTa₁ P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. + zVTa vs. P + zVTa mtl. + zVTa vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb ein Patient.	Es verstarb kein Patient.
Morbidität		
Veränderung der MMD	<i>Veränderung in Monat 3</i> -3,66 (6,12) vs. -5,48 (6,47) vs. -5,76 (6,47) [MW (SD)] Hedges' g ² = -0,28 [-0,584; 0,019] Hedges' g = -0,33 [-0,627; -0,025] Hedges' g = -0,04 [-0,197; 0,111]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -3,66 (6,12) vs. -4,36 (5,93) vs. -4,38 (5,63) [MW (SD)] Hedges' g = -0,12 [-0,502; 0,272] Hedges' g = -0,12 [-0,509; 0,265] Hedges' g = 0,00 [-0,381; 0,374]
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -3,06 (4,65) vs. -5,28 (5,52) vs. -5,36 (5,71) [MW (SD)] Hedges' g = -0,41 [-0,711; -0,107] Hedges' g = -0,41 [-0,713; -0,109] Hedges' g = -0,01 [-0,168; 0,140]	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -3,06 (4,65) vs. -4,59 (4,28) vs. -4,33 (4,82) [MW (SD)] Hedges' g = -0,34 [-0,730; 0,049] Hedges' g = -0,27 [-0,654; 0,123] Hedges' g = 0,06 [-0,321; 0,434]
	<i>Veränderung in Monat 3</i> 12 (24) vs. 129 (40) vs. 142 (44) [Responder (%)]	<i>Veränderung in Monat 3</i> 12 (24) vs. 16 (30) vs. 16 (30) [Responder (%)]

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO CM mITTa P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	HALO CM mITTa₁ P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. + zVTa vs. P + zVTa mtl. + zVTa vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 %	RR = 1,64 [0,983; 2,723] p = 0,0583 RR = 1,78 [1,075; 2,962] p = 0,0252 RR = 1,09 [0,909; 1,308] p = 0,3499 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt <i>Veränderung über 12 Wochen</i> 7 (14) vs. 110 (34) vs. 121 (37) [Responder (%)] RR = 2,39 [1,185; 4,827] p = 0,0150 RR = 2,61 [1,294; 5,249] p = 0,0073 RR = 1,09 [0,886; 1,341] p = 0,4157 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	RR = 1,21 [0,637; 2,296] p = 0,5601 RR = 1,21 [0,637; 2,296] p = 0,5601 RR = 1,00 [0,559; 1,788] p = 1,0000 <i>Veränderung über 12 Wochen</i> 7 (14) vs. 12 (22) vs. 13 (24) [Responder (%)] RR = 1,56 [0,666; 3,633] p = 0,3072 RR = 1,69 [0,732; 3,878] p = 0,2198 RR = 1,08 [0,544; 2,156] p = 0,8196
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	<i>Veränderung in Monat 3</i> -2,79 (5,67) vs. -5,19 (6,39) vs. -5,56 (6,33) [MW (SD)] Hedges' g = -0,38 [-0,682; -0,078] Hedges' g = -0,44 [-0,744; -0,140] Hedges' g = -0,06 [-0,212; 0,096] <i>Veränderung über 12 Wochen</i> -2,80 (4,68) vs. -5,08 (5,52) vs. -5,32 (5,41) [MW (SD)] Hedges' g = -0,42 [-0,722; -0,118] Hedges' g = -0,47 [-0,775; -0,170] Hedges' g = -0,04 [-0,198; 0,110]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -2,79 (5,67) vs. -3,89 (6,29) vs. -4,05 (5,73) [MW (SD)] Hedges' g = -0,18 [-0,569; 0,206] Hedges' g = -0,22 [-0,607; 0,169] Hedges' g = -0,03 [-0,404; 0,351] <i>Veränderung über 12 Wochen</i> -2,80 (4,68) vs. -4,57 (4,65) vs. -4,22 (4,33) [MW (SD)] Hedges' g = -0,38 [-0,767; 0,014] Hedges' g = -0,31 [-0,702; 0,076] Hedges' g = 0,08 [-0,300; 0,455]

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO CM mITTa P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	HALO CM mITTa₁ P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. + zVTa vs. P + zVTa mtl. + zVTa vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	<i>Veränderung in Monat 3</i> -15,43 (43,65) vs. -35,24 (61,58) vs. -42,49 (65,44) [MW (SD)] Hedges' g = -0,33 [-0,633; -0,030] Hedges' g = -0,43 [-0,730; -0,126] Hedges' g = -0,11 [-0,268; 0,040]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -15,43 (43,65) vs. -38,95 (58,38) vs. -47,20 (85,08) [MW (SD)] Hedges' g = -0,45 [-0,842; -0,058] Hedges' g = -0,46 [-0,852; -0,068] Hedges' g = -0,11 [-0,490; 0,265]
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -14,70 (31,88) vs. -35,41 (50,66) vs. -41,41 (53,18) [MW (SD)] Hedges' g = -0,43 [-0,727; -0,123] Hedges' g = -0,52 [-0,826; -0,221] Hedges' g = -0,12 [-0,270; 0,039] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -14,70 (31,88) vs. -41,04 (47,22) vs. -44,99 (66,56) [MW (SD)] Hedges' g = -0,64 [-1,040; -0,246] Hedges' g = -0,57 [-0,962; -0,173] Hedges' g = -0,07 [-0,445; 0,309] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	<p>HALO CM mITTa</p> <p>P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + zVTa</i></p> <p><i>mtl. vs. P + zVTa</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>HALO CM mITTa₁</p> <p>P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. + zVTa vs. P + zVTa</i></p> <p><i>mtl. + zVTa vs. P + zVTa</i></p> <p><i>vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>
Veränderung der MHD	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-2,87 (4,78) vs. -4,73 (5,72) vs. -5,10 (5,51) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,33 [-0,633; -0,030]</p> <p>Hedges' g = -0,41 [-0,712; -0,109]</p> <p>Hedges' g = -0,07 [-0,220; 0,088]</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-2,87 (4,78) vs. -3,64 (5,85) vs. -4,08 (4,85) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,14 [-0,530; 0,245]</p> <p>Hedges' g = -0,25 [-0,638; 0,139]</p> <p>Hedges' g = -0,08 [-0,459; 0,296]</p>
	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-2,56 (3,88) vs. -4,71 (4,95) vs. -4,91 (4,94) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,44 [-0,747; -0,142]</p> <p>Hedges' g = -0,49 [-0,789; -0,185]</p> <p>Hedges' g = -0,04 [-0,195; 0,114]</p>	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-2,56 (3,88) vs. -4,28 (4,33) vs. -4,29 (4,03) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,41 [-0,805; -0,023]</p> <p>Hedges' g = -0,43 [-0,825; -0,042]</p> <p>Hedges' g = 0,00 [-0,380; 0,375]</p>

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO CM mITTa P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	HALO CM mITTa₁ P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. + zVTa vs. P + zVTa mtl. + zVTa vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹
Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD	<i>Veränderung in Monat 3</i> 14 (29) vs. 142 (44) vs. 158 (49) [Responder (%)] RR = 1,54 [0,975; 2,444] p = 0,0641 RR = 1,70 [1,078; 2,686] p = 0,0225 RR = 1,10 [0,934; 1,302] p = 0,2502 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<i>Veränderung in Monat 3</i> 14 (29) vs. 18 (33) vs. 21 (39) [Responder (%)] RR = 1,17 [0,652; 2,087] p = 0,6034 RR = 1,36 [0,782; 2,370] p = 0,2761 RR = 1,17 [0,705; 1,931] p = 0,5489
Reduktion der MHD	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> 10 (20) vs. 130 (40) vs. 148 (46) [Responder (%)] RR = 1,98 [1,120; 3,493] p = 0,0187 RR = 2,23 [1,267; 3,928] p = 0,0054 RR = 1,13 [0,944; 1,348] p = 0,1854 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> 10 (20) vs. 17 (31) vs. 17 (31) [Responder (%)] RR = 1,54 [0,783; 3,041] p = 0,2106 RR = 1,54 [0,783; 3,041] p = 0,2106 RR = 1,00 [0,573; 1,745] p = 1,0000
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	<i>Veränderung in Monat 3</i> -11,63 (28,69) vs. -22,21 (39,73) vs. -25,86 (45,11) [MW (SD)] Hedges' g = -0,27 [-0,576; 0,027] Hedges' g = -0,33 [-0,629; -0,026] Hedges' g = -0,09 [-0,240; 0,068]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -11,63 (28,69) vs. -28,37 (48,02) vs. -25,28 (55,54) [MW (SD)] Hedges' g = -0,42 [-0,806; -0,024] Hedges' g = -0,30 [-0,691; 0,087] Hedges' g = 0,06 [-0,318; 0,436]
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -9,86 (20,98) vs. -23,02 (33,57) vs. -25,98 (35,86) [MW (SD)]	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -9,86 (20,98) vs. -29,51 (39,14) vs. -27,14 (46,67) [MW (SD)]

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO CM mITTa P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	HALO CM mITTa₁ P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. + zVTa vs. P + zVTa mtl. + zVTa vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹
	Hedges' g = -0,41 [-0,710; -0,106] Hedges' g = -0,47 [-0,771; -0,167] Hedges' g = -0,09 [-0,239; 0,069]	Hedges' g = -0,61 [-1,009; -0,217] Hedges' g = -0,47 [-0,859; -0,074] Hedges' g = 0,05 [-0,323; 0,432] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,84 (6,06) vs. -3,22 (5,58) vs. -3,27 (5,83) [MW (SD)] Hedges' g = -0,24 [-0,545; 0,057] Hedges' g = -0,24 [-0,544; 0,057] Hedges' g = -0,01 [-0,163; 0,145]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,84 (6,06) vs. -4,01 (5,38) vs. -2,35 (4,82) [MW (SD)] Hedges' g = -0,38 [-0,767; 0,013] Hedges' g = -0,09 [-0,480; 0,294] Hedges' g = 0,32 [-0,057; 0,702]
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,56 (4,53) vs. -3,07 (4,80) vs. -3,15 (5,01) [MW (SD)] Hedges' g = -0,32 [-0,618; -0,015] Hedges' g = -0,32 [-0,622; 0,019] Hedges' g = -0,02 [-0,170; 0,138]	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,56 (4,53) vs. -3,55 (4,70) vs. -2,54 (4,44) [MW (SD)] Hedges' g = -0,43 [-0,819; -0,036] Hedges' g = -0,22 [-0,605; 0,171] Hedges' g = 0,22 [-0,159; 0,598]
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie	<i>Veränderung in Monat 3</i> -2,33 (4,55) vs. -3,30 (5,73) vs. -4,07 (6,37) [MW (SD)] Hedges' g = -0,17 [-0,474; 0,128] Hedges' g = -0,28 [-0,583; -0,019] Hedges' g = -0,13 [-0,281; 0,027]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -2,33 (4,55) vs. -3,45 (5,60) vs. -3,55 (6,15) [MW (SD)] Hedges' g = -0,22 [-0,605; 0,171] Hedges' g = -0,22 [-0,610; 0,166] Hedges' g = -0,02 [-0,394; 0,360]

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	<p>HALO CM mITTa</p> <p>P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + zVTa</i></p> <p><i>mtl. vs. P + zVTa</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>HALO CM mITTa₁</p> <p>P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. + zVTa vs. P + zVTa</i></p> <p><i>mtl. + zVTa vs. P + zVTa</i></p> <p><i>vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>
	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-1,85 (3,91) vs. -3,40 (5,01) vs. -3,77 (5,49) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,32 [-0,618; -0,015]</p> <p>Hedges' g = -0,36 [-0,662; -0,059]</p> <p>Hedges' g = -0,07 [-0,224; 0,084]</p>	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-1,85 (3,91) vs. -3,40 (4,77) vs. -3,40 (4,99)</p> <p>Hedges' g = -0,35 [-0,741; 0,039]</p> <p>Hedges' g = -0,34 [-0,731; 0,048]</p> <p>Hedges' g = 0,00 [-0,377; 0,377]</p>
Veränderung der MAHMD	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-2,22 (7,69) vs. -4,41 (5,56) vs. -5,04 (5,63) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,37 [-0,673; -0,070]</p> <p>Hedges' g = -0,47 [-0,776; -0,172]</p> <p>Hedges' g = -0,11 [-0,267; 0,042]</p> <p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-1,98 (5,76) vs. -4,40 (4,95) vs. -4,82 (4,90) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,48 [-0,780; -0,175]</p> <p>Hedges' g = -0,56 [-0,868; -0,262]</p> <p>Hedges' g = -0,09 [-0,239; 0,069]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-2,22 (7,69) vs. -3,20 (6,14) vs. -4,45 (4,62) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,14 [-0,528; 0,247]</p> <p>Hedges' g = -0,35 [-0,743; 0,037]</p> <p>Hedges' g = -0,23 [-0,607; 0,150]</p> <p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-1,98 (5,76) vs. -3,64 (4,87) vs. -4,34 (4,02) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,31 [-0,699; 0,079]</p> <p>Hedges' g = -0,48 [-0,868; -0,083]</p> <p>Hedges' g = -0,16 [-0,533; 0,222]</p>

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO CM mITTa P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	HALO CM mITTa₁ P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. + zVTa vs. P + zVTa mtl. + zVTa vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	<i>Veränderung in Monat 3</i> -0,85 (5,77) vs. -2,06 (4,45) vs. -2,06 (3,79) [MW (SD)] Hedges' g = -0,26 [-0,561; 0,041] Hedges' g = -0,29 [-0,596; 0,007] Hedges' g = 0,00 [-0,154; 0,154]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -0,85 (5,77) vs. -1,96 (4,76) vs. -2,79 (4,25) [MW (SD)] Hedges' g = -0,21 [-0,597; 0,179] Hedges' g = -0,38 [-0,773; 0,008] Hedges' g = -0,18 [-0,561; 0,195]
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -0,75 (4,31) vs. -2,14 (4,10) vs. -2,10 (3,71) [MW (SD)] Hedges' g = -0,34 [-0,638; -0,035] Hedges' g = -0,36 [-0,657; -0,054] Hedges' g = 0,01 [-0,144; 0,164]	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -0,75 (4,31) vs. -2,50 (3,71) vs. -2,75 (3,94) [MW (SD)] Hedges' g = -0,43 [-0,825; -0,042] Hedges' g = -0,48 [-0,874; -0,089] Hedges' g = -0,06 [-0,442; 0,312]
HIT-6	<i>Veränderung in Monat 3</i> -3,90 (5,46) vs. -5,85 (7,00) vs. -6,08 (7,25) [MW (SD)] Hedges' g = -0,28 [-0,583; 0,020] Hedges' g = -0,31 [-0,610; -0,008] Hedges' g = -0,04 [-0,191; 0,118]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -3,90 (5,46) vs. -5,85 (6,29) vs. -6,70 (6,74) [MW (SD)] Hedges' g = -0,33 [-0,717; 0,062] Hedges' g = -0,45 [-0,843; -0,059] Hedges' g = -0,13 [-0,507; 0,248]
HIT-6 Responder	<i>Veränderung in Monat 3</i> 19 (39) vs. 164 (51) vs. 159 (49) [Responder (%)] RR = 1,33 [0,924; 1,927] p = 0,1241 RR = 1,27 [0,875; 1,830] p = 0,2108 RR = 0,95 [0,813; 1,106] p = 0,5006	<i>Veränderung in Monat 3</i> 19 (39) vs. 28 (52) vs. 33 (61) [Responder (%)] RR = 1,34 [0,865; 2,067] p = 0,1911 RR = 1,58 [1,045; 2,378] p = 0,0301 RR = 1,18 [0,844; 1,645] p = 0,3345

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO CM mITTa P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	HALO CM mITTa₁ P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. + zVTa vs. P + zVTa mtl. + zVTa vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹
		Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
VAS des EQ-5D-5L	<i>Veränderung in Monat 3</i> 3,12 (17,33) vs. 4,83 (17,20) vs. 4,90 (18,87) [MW (SD)] Hedges' g = 0,10 [-0,202; 0,400] Hedges' g = 0,10 [-0,205; 0,396] Hedges' g = 0,00 [-0,151; 0,158]	<i>Veränderung in Monat 3</i> 3,12 (17,33) vs. 6,02 (15,23) vs. 2,65 (17,09) [MW (SD)] Hedges' g = 0,18 [-0,210; 0,564] Hedges' g = -0,03 [-0,414; 0,360] Hedges' g = -0,21 [-0,585; 0,172]
WPAI (Absentismus)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,81 (14,42) vs. 0,24 (19,98) vs. -1,60 (18,74) [MW (SD)] Hedges' g = 0,11 [-0,223; 0,435] Hedges' g = 0,01 [-0,318; 0,341] Hedges' g = -0,09 [-0,278; 0,089]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,81 (14,42) vs. -4,40 (13,65) vs. -3,74 (21,93) [MW (SD)] Hedges' g = -0,18 [-0,628; 0,264] Hedges' g = -0,10 [-0,531; 0,325] Hedges' g = 0,04 [-0,410; 0,480]
WPAI (Präsentismus)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -7,56 (21,07) vs. -13,54 (23,90) vs. -10,63 (26,41) [MW (SD)] Hedges' g = -0,25 [-0,587; 0,079] Hedges' g = -0,12 [-0,453; 0,214] Hedges' g = 0,12 [-0,069; 0,300]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -7,56 (21,07) vs. -12,29 (22,50) vs. -11,22 (27,22) [MW (SD)] Hedges' g = -0,22 [-0,668; 0,237] Hedges' g = -0,15 [-0,582; 0,285] Hedges' g = 0,04 [-0,409; 0,493]
WPAI (Gesamteinschränkung)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -8,23 (22,54) vs. -14,27 (24,09) vs. -11,96 (28,27) [MW (SD)] Hedges' g = -0,25 [-0,585; 0,081] Hedges' g = -0,14 [-0,469; 0,198]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -8,23 (22,54) vs. -13,81 (24,73) vs. -11,09 (29,51) [MW (SD)] Hedges' g = -0,23 [-0,687; 0,218] Hedges' g = -0,11 [-0,541; 0,325]

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO CM mITTa P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	HALO CM mITTa₁ P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. + zVTa vs. P + zVTa mtl. + zVTa vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹
	Hedges' g = 0,09 [-0,097; 0,273]	Hedges' g = 0,10 [-0,353; 0,550]
WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -7,55 (25,46) vs. -13,88 (26,28) vs. -11,11 (27,59) [MW (SD)] Hedges' g = -0,24 [-0,543; 0,060] Hedges' g = -0,13 [-0,431; 0,171] Hedges' g = 0,10 [-0,052; 0,257]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -7,55 (25,46) vs. -11,11 (30,45) vs. -14,26 (30,75) [MW (SD)] Hedges' g = -0,13 [-0,512; 0,262] Hedges' g = -0,23 [-0,623; 0,153] Hedges' g = -0,10 [-0,480; 0,275]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3</i> 12,01 (18,56) vs. 20,10 (21,74) vs. 20,29 (21,67) [MW (SD)] Hedges' g = 0,38 [0,076; 0,680] Hedges' g = 0,39 [0,086; 0,690] Hedges' g = 0,01 [-0,146; 0,163]	<i>Veränderung in Monat 3</i> 12,01 (18,56) vs. 21,01 (19,99) vs. 22,59 (20,84) [MW (SD)] Hedges' g = 0,46 [0,070; 0,854] Hedges' g = 0,53 [0,137; 0,924] Hedges' g = 0,08 [-0,301; 0,454]
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte</i> 32 (65) vs. 234 (73) vs. 226 (70) [Responder (%)] RR = 1,12 [0,903; 1,388] p = 0,3017 RR = 1,07 [0,860; 1,326] p = 0,5506 RR = 0,95 [0,865; 1,052] p = 0,3438	<i>Veränderung in Monat 3</i> 32 (65) vs. 39 (72) vs. 40 (74) [Responder (%)] RR = 1,11 [0,850; 1,438] p = 0,4526 RR = 1,13 [0,876; 1,468] p = 0,3385 RR = 1,03 [0,816; 1,289] p = 0,8282

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO CM mITTa P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	HALO CM mITTa₁ P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. + zVTa vs. P + zVTa mtl. + zVTa vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3</i> 11,22 (18,94) vs. 14,94 (19,32) vs. 14,38 (20,50) [MW (SD)] Hedges' g = 0,19 [-0,108; 0,494] Hedges' g = 0,16 [-0,145; 0,456] Hedges' g = -0,03 [-0,183; 0,126]	<i>Veränderung in Monat 3</i> 11,22 (18,94) vs. 17,13 (21,38) vs. 20,37 (21,97) [MW (SD)] Hedges' g = 0,29 [-0,099; 0,678] Hedges' g = 0,44 [0,050; 0,833] Hedges' g = 0,15 [-0,229; 0,526]
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte</i> 36 (73) vs. 220 (68) vs. 219 (67) [Responder (%)] RR = 0,94 [0,779; 1,125] p = 0,4789 RR = 0,92 [0,765; 1,106] p = 0,3755 RR = 0,98 [0,885; 1,093] p = 0,7526	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte</i> 36 (73) vs. 41 (76) vs. 41 (76) [Responder (%)] RR = 1,03 [0,825; 1,295] p = 0,7750 RR = 1,03 [0,825; 1,295] p = 0,7750 RR = 1,00 [0,809; 1,237] p = 1,000
	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte</i> 30 (61) vs. 185 (57) vs. 175 (54) [Responder (%)] RR = 0,94 [0,742; 1,202] p = 0,6419 RR = 0,88 [0,691; 1,126] p = 0,3149 RR = 0,93 [0,814; 1,072] p = 0,3318	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte</i> 30 (61) vs. 32 (59) vs. 35 (65) [Responder (%)] RR = 0,97 [0,707; 1,325] p = 0,8386 RR = 1,06 [0,787; 1,425] p = 0,7070 RR = 1,09 [0,814; 1,470] p = 0,5527
MSQoL (Domäne: Emotionale Verfassung)	<i>Veränderung in Monat 3</i> 17,28 (25,02) vs. 20,12 (24,40) vs. 18,81 (25,92) [MW (SD)] Hedges' g = 0,12 [-0,185; 0,417] Hedges' g = 0,06 [-0,241; 0,360] Hedges' g = -0,05 [-0,206; 0,103]	<i>Veränderung in Monat 3</i> 17,28 (25,02) vs. 23,33 (23,66) vs. 22,72 (23,90) [MW (SD)] Hedges' g = 0,25 [-0,141; 0,635] Hedges' g = 0,22 [-0,167; 0,609] Hedges' g = -0,03 [-0,403; 0,352]

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO CM mITTa P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	HALO CM mITTa₁ P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. + zVTa vs. P + zVTa mtl. + zVTa vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte¹ (Domäne: Emotionale Verfassung)	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 8,0 Punkte</i> 30 (61) vs. 188 (58) vs. 187 (58) [Responder (%)] RR = 0,96 [0,754; 1,221] p = 0,7372 RR = 0,94 [0,740; 1,200] p = 0,6320 RR = 0,98 [0,862; 1,120] p = 0,7902	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 8,0 Punkte</i> 30 (61) vs. 34 (63) vs. 36 (67) [Responder (%)] RR = 1,03 [0,760; 1,392] p = 0,8560 RR = 1,09 [0,813; 1,458] p = 0,5675 RR = 1,06 [0,802; 1,398] p = 0,6872
	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 10,6 Punkte</i> 30 (61) vs. 188 (58) vs. 187 (58) [Responder (%)] RR = 0,96 [0,754; 1,221] p = 0,7372 RR = 0,94 [0,740; 1,200] p = 0,6320 RR = 0,98 [0,862; 1,120] p = 0,7902	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 10,6 Punkte</i> 30 (61) vs. 34 (63) vs. 36 (67) [Responder (%)] RR = 1,03 [0,760; 1,392] p = 0,8560 RR = 1,09 [0,813; 1,458] p = 0,5675 RR = 1,06 [0,802; 1,398] p = 0,6872
Sicherheit (Safety-Population)		
UEs	35 (71) vs. 233 (72) vs. 245 (75) [n (%)] RR = 1,01 [0,838; 1,224] p = 0,8934 RR = 1,06 [0,875; 1,273] p = 0,5734 RR = 1,04 [0,950; 1,142] p = 0,3817	35 (71) vs. 40 (74) vs. 35 (65) [n (%)] RR = 1,04 [0,818; 1,315] p = 0,7638 RR = 0,91 [0,696; 1,182] p = 0,4716 RR = 0,88 [0,680; 1,126] p = 0,2991

¹ Alle Patienten erreichten eine Verbesserung von ≥ 10,6 Punkte, daher sind die Angaben mit einer Verbesserung von ≥ 8,0 Punkten identisch.

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO CM mITTa P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	HALO CM mITTa₁ P (N = 49) vs. vj. (N = 54) vs. mtl. (N = 54) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. + zVTa vs. P + zVTa mtl. + zVTa vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹
UEs von besonderem Interesse	0 (0) vs. 7 (2) vs. 7 (2) [n (%)] RR = 2,30 [0,134; 39,684] p = 0,5659 RR = 2,28 [0,132; 39,319] p = 0,5702 RR = 0,99 [0,352; 2,793] p = 0,9860	0 (0) vs. 0 (0) vs. 2 (4) [n (%)] RR = 0,91 [0,018; 44,915] p = 0,9614 RR = 4,54 [0,223; 92,304] p = 0,3248 RR = 5,00 [0,246; 101,748] p = 0,2951
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	0 (0) vs. 4 (1) vs. 6 (2) [n (%)] RR = 1,38 [0,076; 25,266] p = 0,8275 RR = 1,98 [0,113; 34,550] p = 0,6405 RR = 1,49 [0,423; 5,217] p = 0,5363	0 (0) vs. 1 (2) vs. 1 (2) [n (%)] RR = 2,72 [0,114; 65,351] p = 0,5364 RR = 2,72 [0,114; 65,351] p = 0,5364 RR = 1,00 [0,064; 15,581] p = 1,0000
SUEs	2 (4) vs. 2 (1) vs. 4 (1) [n (%)] RR = 0,15 [0,022; 1,056] p = 0,0567 RR = 0,30 [0,057; 1,603] p = 0,1596 RR = 1,98 [0,365; 10,743] p = 0,4278	2 (4) vs. 1 (2) vs. 1 (2) [n (%)] RR = 0,45 [0,042; 4,849] p = 0,5132 RR = 0,45 [0,042; 4,849] p = 0,5132 RR = 1,00 [0,064; 15,581] p = 1,0000
¹ Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. ² Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. CM = chronische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, KI = Konfidenzintervall; MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mITTa = modified intention-to-treat Population a, MMD = monatliche Migränetage; MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life; mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, RR = Relatives Risiko, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala; vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie a Statistische Verfahren umfassen für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für kontinuierliche Variablen basieren auf einem MMRM oder ANCOVA. Patienten mit fehlenden Baselinewerten wurden von den Analysen der kontinuierlichen Variablen ausgeschlossen. Patienten mit fehlenden post-Baselinewerten wurden anhand LOCF fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder in der Analyse gewertet. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]		

4 Ergebnisse HALO (EM)

In der folgenden Tabelle wird das Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa, wie er im Rahmen des Nutzendossiers abgeleitet wurde, dem der neu selektierten mITTa₁ gegenübergestellt.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa- und mITTa₁-Population der der HALO (EM)-Studie

Endpunkt	Fremanezumab Dossier		Add-on-Therapie	
	mITTa		mITTa ₁	
	In Monat 3	Über 12 Wochen	In Monat 3	Über 12 Wochen
Dimension: Mortalität				
Überleben	-		-	
Dimension: Morbidität				
Veränderung der durchschnittlichen MMD	●●	●●	-	-
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um $\geq 50\%$ (klinisch relevant)	●●	●●	●●	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	●●	●●	●● (für vj.)	●● (für vj.)
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	●● (für mtl.)	●● (für mtl.)	-	●● (für vj.)
Veränderung der MHD	●●	●●	-	●● (für vj.)
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD	●●	●●	●●	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	-	-	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	-	-	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie	-	-	-	-
Veränderung der MAHMD	-	-	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	-	-	●	●

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Endpunkt	Fremanezumab Dossier		Add-on-Therapie	
	mITTa		mITTa ₁	
	In Monat 3	Über 12 Wochen	In Monat 3	Über 12 Wochen
Kopfschmerzbedingte Behinderung: Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)	-	n/a	-	n/a
Kopfschmerzbedingte Behinderung: Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	-	n/a	-	n/a
Allgemeine Gesundheit: Veränderung im VAS des EQ-5D-5L	-	n/a	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Absentismus)	-	n/a	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Präsentismus)	-	n/a	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Gesamteinschränkung)	-	n/a	-	n/a
Tägliche Aktivitäten außerhalb der Arbeit: Veränderung im WPAI (Domäne: Aktivitätsbeeinträchtigung)	-	n/a	-	n/a
Dimension: Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	-	n/a	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	-	n/a	-	n/a
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	-	n/a	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um $\geq 5,0$ bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	-	n/a	-	n/a
MSQoL (Domäne: Emotionale Verfassung)	-	n/a	-	n/a

Endpunkt	Fremanezumab Dossier		Add-on-Therapie	
	mITTa		mITTa ₁	
	In Monat 3	Über 12 Wochen	In Monat 3	Über 12 Wochen
MSQoL Responder Verbesserung um $\geq 8,0$ bis 10,6 Punkte (Domäne: Emotionale Verfassung)	-	n/a	-	n/a
Dimension: Sicherheit				
UEs	-		-	
UEs von besonderem Interesse	-		-	
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	-		-	
SUEs	●●		-	
<p>●● beträchtlicher Zusatznutzen ● geringer Zusatznutzen - Kein Zusatznutzen/Schaden belegbar n/a nicht erhoben</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, gelten die erzielten klinisch relevanten Ergebnisse für beide Fremanezumab-Dosierungen. EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity (Tage mit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatlich, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>				

Es zeigt sich im Vergleich zu der beim G-BA eingereichten mITTa bei Patienten mit EM unter der Gabe von Fremanezumab mit gleichzeitiger Einnahme der zVTa ein geringer Zusatznutzen bezüglich der Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation für beide Dosierungen.

Hinsichtlich der Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere zeigte sich der beträchtliche Zusatznutzen ausschließlich für die vierteljährliche Dosierung, gegenüber beiden Dosierungen in der mITTa, und bezüglich der Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere und der Veränderung der MHD konnte ein beträchtlicher Zusatznutzen nur für die vierteljährliche Dosierung über 12 Wochen beobachten werden, wogegen in der mITTa dies auch in Monat 3 der Fall war.

Für den Endpunkt Veränderung der durchschnittlichen MMD und das Auftreten von SUEs zeigte sich in der mITTa₁ kein klinisch relevanter Effekt mehr. In allen übrigen nicht aufgeführten Endpunkten war der Zusatznutzen in der mITTa₁ identisch mit der in der mITTa (siehe Tabelle 4-1).

Ein Grund für eine fehlende statistische Signifikanz in der mITTa₁ kann die geringe Fallzahl sein. In die mITTa konnten 49, 256 und 249 Patienten und in die mITTa₁ lediglich 45, 35 und 41 Patienten in die Behandlungsarme Placebo, vierteljährliche und monatliche Dosierung von Fremanezumab eingeschlossen werden. Insgesamt zeigte sich jedoch nur ein geringer Einfluss der Gabe von Fremanezumab als Add-on Therapie auf den abgeleiteten Zusatznutzen.

Tabelle 4-2 stellt die Ergebnisse der mITTa₁ gegenüber der mITTa für EM-Patienten im Detail dar.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa- und mITTa₁-Populationen der HALO (EM)-Studie

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²	HALO EM mITTa₁ P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl. + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb ein Patient.	Es verstarb kein Patient.
Morbidität		
Veränderung der MMD	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,87 (4,04) vs. -4,16 (4,11) vs. -4,32 (3,84) [MW (SD)] Hedges' g¹ = -0,56 [-0,877; -0,237] Hedges' g = -0,63 [-0,953; -0,309] Hedges' g = -0,04 [-0,215; 0,135] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,87 (4,04) vs. -3,92 (4,47) vs. -3,49 (4,25) [MW (SD)] Hedges' g = -0,48 [-0,928; -0,031] Hedges' g = -0,39 [-0,815; 0,040] Hedges' g = 0,10 [-0,354; 0,549]
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,54 (3,18) vs. -3,90 (3,59) vs. -4,06 (3,35) [MW (SD)] Hedges' g = -0,67 [-0,988; -0,345] Hedges' g = -0,76 [-1,080; -0,432] Hedges' g = -0,05 [-0,221; 0,129] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,54 (3,18) vs. -3,65 (3,53) vs. -3,44 (3,62) [MW (SD)] Hedges' g = -0,63 [-1,079; -0,173] Hedges' g = -0,55 [-0,986; -0,123] Hedges' g = 0,06 [-0,393; 0,509]

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²	HALO EM mITTa₁ P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 %	Veränderung in Monat 3 11 (24) vs. 132 (52) vs. 143 (57) [Responder (%)] RR = 2,11 [1,245; 3,574] p = 0,0055 RR = 2,37 [1,402; 4,002] p = 0,0013 RR = 1,12 [0,957; 1,317] p = 0,1544 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Veränderung über 12 Wochen 7 (16) vs. 122 (48) vs. 130 (52) [Responder (%)] RR = 3,06 [1,532; 6,125] p = 0,0015 RR = 3,38 [1,695; 6,752] p = 0,0005 RR = 1,10 [0,927; 1,315] p = 0,2649 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Veränderung in Monat 3 11 (24) vs. 20 (57) vs. 21 (51) [Responder (%)] RR = 2,34 [1,298; 4,210] p = 0,0047 RR = 2,10 [1,157; 3,796] p = 0,0147 RR = 0,90 [0,592; 1,356] p = 0,6046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Veränderung über 12 Wochen 7 (16) vs. 17 (49) vs. 20 (49) [Responder (%)] RR = 3,12 [1,458; 6,686] p = 0,0034 RR = 3,14 [1,482; 6,636] p = 0,0028 RR = 1,00 [0,632; 1,596] p = 0,9855 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	Veränderung in Monat 3 -1,32 (3,00) vs. -3,57 (4,13) vs. -3,77 (3,69) [MW (SD)] Hedges' g = -0,56 [-0,883; -0,243] Hedges' g = -0,68 [-1,002; -0,357] Hedges' g = -0,05 [-0,226; 0,124] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Veränderung in Monat 3 -1,32 (3,00) vs. -3,97 (4,46) vs. -2,96 (3,91) [MW (SD)] Hedges' g = -0,71 [-1,164; -0,252] Hedges' g = -0,47 [-0,899; -0,040] Hedges' g = 0,24 [-0,213; 0,692] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²	HALO EM mITTa₁ P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,21 (2,69) vs. -3,46 (3,67) vs. -3,57 (3,22) [MW (SD)] Hedges' g = -0,63 [-0,954; -0,313] Hedges' g = -0,75 [-1,072; -0,425] Hedges' g = -0,03 [-0,207; 0,143] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,21 (2,69) vs. -3,69 (3,52) vs. -2,90 (3,65) [MW (SD)] Hedges' g = -0,80 [-1,257; -0,338] Hedges' g = 0,53 [-0,957; -0,095] Hedges' g = 0,22 [-0,235; 0,670] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	<i>Veränderung in Monat 3</i> -10,79 (27,73) vs. -22,54 (42,96) vs. -28,94 (30,22) [MW (SD)] Hedges' g = -0,29 [-0,603; 0,032] Hedges' g = -0,61 [-0,928; -0,285] Hedges' g = -0,17 [-0,347; 0,004] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt <i>Veränderung über 12 Wochen</i> -8,06 (24,30) vs. -20,95 (41,65) vs. -26,90 (27,64) [MW (SD)] Hedges' g = -0,32 [-0,643; -0,007] Hedges' g = -0,69 [-1,015; -0,369] Hedges' g = -0,17 [-0,343; 0,008] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<i>Veränderung in Monat 3</i> -10,79 (27,73) vs. -31,82 (38,35) vs. -19,88 (45,33) [MW (SD)] Hedges' g = -0,64 [-1,088; -0,182] Hedges' g = -0,24 [-0,667; 0,182] Hedges' g = 0,28 [-0,174; 0,733] <i>Veränderung über 12 Wochen</i> -8,06 (24,30) vs. -29,02 (32,59) vs. -20,52 (43,79) [MW (SD)] Hedges' g = -0,74 [-1,193; -0,279] Hedges' g = -0,35 [-0,780; 0,073] Hedges' g = 0,22 [-0,237; 0,668] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²	HALO EM mITTa₁ P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²
Veränderung der MHD	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,50 (2,96) vs. -3,36 (3,62) vs. -3,28 (3,36) [MW (SD)] Hedges' g = -0,53 [-0,845; -0,206] Hedges' g = -0,54 [-0,858; -0,217] Hedges' g = 0,02 [-0,152; 0,198] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt <i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,26 (2,47) vs. -3,30 (3,16) vs. -3,13 (2,91) [MW (SD)] Hedges' g = -0,66 [-0,984; -0,342] Hedges' g = -0,65 [-0,977; -0,333] Hedges' g = 0,06 [-0,119; 0,231] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,50 (2,96) vs. -3,43 (3,79) vs. -2,67 (3,83) [MW (SD)] Hedges' g = -0,57 [-1,022; -0,120] Hedges' g = -0,34 [-0,767; 0,086] Hedges' g = 0,20 [-0,255; 0,650] <i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,26 (2,47) vs. -3,36 (3,03) vs. -2,85 (3,36) [MW (SD)] Hedges' g = -0,76 [-1,220; -0,304] Hedges' g = -0,54 [-0,969; -0,107] Hedges' g = 0,16 [-0,295; 0,609] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD	<i>Veränderung in Monat 3</i> 14 (31) vs. 147 (57) vs. 141 (57) [Responder (%)] RR = 1,85 [1,180; 2,887] p = 0,0073 RR = 1,83 [1,172; 2,872] p = 0,0079 RR = 0,99 [0,855; 1,156] p = 0,9391 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<i>Veränderung in Monat 3</i> 14 (31) vs. 21 (60) vs. 22 (54) [Responder (%)] RR = 1,93 [1,156; 3,218] p = 0,0119 RR = 1,72 [1,026; 2,900] p = 0,0398 RR = 0,89 [0,604; 1,324] p = 0,5770 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²	HALO EM mITTa₁ P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> 8 (18) vs. 133 (52) vs. 132 (53) [Responder (%)] RR = 2,92 [1,542; 5,538] p = 0,0010 RR = 3,01 [1,587; 5,695] p = 0,0007 RR = 1,03 [0,872; 1,214] p = 0,7382 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> 8 (18) vs. 20 (57) vs. 21 (51) [Responder (%)] RR = 3,21 [1,611; 6,413] p = 0,0009 RR = 2,88 [1,437; 5,777] p = 0,0029 RR = 0,90 [0,592; 1,356] p = 0,6046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	<i>Veränderung in Monat 3</i> -9,81 (20,84) vs. -15,98 (23,77) vs. -18,29 (22,51) [MW (SD)] Hedges' g = -0,26 [-0,581; 0,054] Hedges' g = -0,38 [-0,699; -0,061] Hedges' g = -0,10 [-0,275; 0,075] <i>Veränderung über 12 Wochen</i> -7,02 (17,43) vs. -15,12 (22,30) vs. -16,75 (20,11) [MW (SD)] Hedges' g = -0,37 [-0,691; -0,055] Hedges' g = -0,49 [-0,812; -0,172] Hedges' g = -0,08 [-0,251; 0,098]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -9,81 (20,84) vs. -19,83 (26,23) vs. -8,53 (30,23) [MW (SD)] Hedges' g = -0,43 [-0,872; 0,022] Hedges' g = 0,05 [-0,374; 0,473] Hedges' g = 0,39 [-0,063; 0,849] <i>Veränderung über 12 Wochen</i> -7,02 (17,43) vs. -19,04 (22,49) vs. -10,19 (26,95) [MW (SD)] Hedges' g = -0,60 [-1,053; -0,149] Hedges' g = -0,14 [-0,563; 0,284] Hedges' g = 0,35 [-0,104; 0,805]
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,05 (2,88) vs. -2,09 (3,93) vs. -2,37 (3,26) [MW (SD)] Hedges' g = -0,27 [-0,591; 0,044] Hedges' g = -0,41 [-0,730; -0,091]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,05 (2,88) vs. -1,95 (3,34) vs. -1,32 (3,41) [MW (SD)] Hedges' g = -0,29 [-0,733; 0,156] Hedges' g = -0,09 [-0,508; 0,338]

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²	HALO EM mITTa₁ P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²
	Hedges' g = -0,08 [-0,252; 0,098]	Hedges' g = 0,18 [-0,267; 0,637]
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,02 (2,25) vs. -2,05 (3,39) vs. -2,21 (2,89) [MW (SD)] Hedges' g = -0,32 [-0,634; 0,001] Hedges' g = -0,42 [-0,743; -0,104] Hedges' g = -0,05 [-0,225; 0,124]	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,02 (2,25) vs. -1,85 (3,01) vs. -1,34 (2,69) [MW (SD)] Hedges' g = -0,32 [-0,760; 0,129] Hedges' g = -0,13 [-0,552; 0,295] Hedges' g = 0,18 [-0,274; 0,630]
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,26 (2,71) vs. -2,80 (3,92) vs. -2,86 (3,66) [MW (SD)] Hedges' g = -0,41 [-0,726; -0,089] Hedges' g = -0,45 [-0,772; -0,132] Hedges' g = -0,02 [-0,191; 0,159]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,26 (2,71) vs. -2,76 (4,24) vs. -1,88 (3,59) [MW (SD)] Hedges' g = -0,43 [-0,876; 0,018] Hedges' g = -0,19 [-0,619; 0,230] Hedges' g = 0,22 [-0,229; 0,676]
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,03 (2,38) vs. -2,61 (3,32) vs. -2,61 (3,23) [MW (SD)] Hedges' g = -0,49 [-0,812; -0,173] Hedges' g = -0,51 [-0,826; -0,185] Hedges' g = 0,00 [-0,175; 0,175]	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,03 (2,38) vs. -2,39 (3,48) vs. -1,83 (3,15) [MW (SD)] Hedges' g = -0,46 [-0,910; -0,015] Hedges' g = -0,29 [-0,711; 0,140] Hedges' g = 0,17 [-0,284; 0,620]
Veränderung der MAHMD	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,99 (2,62) vs. -3,25 (4,03) vs. -3,37 (3,67) [MW (SD)] Hedges' g = -0,33 [-0,644; -0,008] Hedges' g = -0,39 [-0,709; -0,071]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,99 (2,62) vs. -3,57 (4,15) vs. -2,60 (3,60) [MW (SD)] Hedges' g = -0,46 [-0,912; -0,016] Hedges' g = -0,19 [-0,618; 0,231]

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²	HALO EM mITTa1 P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²
	Hedges' g = -0,03 [-0,206; 0,144] <i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,87 (2,29) vs. -3,23 (3,41) vs. -3,27 (3,11) [MW (SD)] Hedges' g = -0,41 [-0,734; -0,096] Hedges' g = -0,47 [-0,785; -0,146] Hedges' g = -0,01 [-0,187; 0,163]	Hedges' g = 0,25 [-0,204; 0,701] <i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,87 (2,29) vs. -3,36 (3,27) vs. -3,04 (3,20) [MW (SD)] Hedges' g = 0,53 [-0,984; -0,085] Hedges' g = -0,42 [-0,848; 0,008] Hedges' g = 0,10 [-0,353; 0,549]
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	<i>Veränderung in Monat 3</i> -0,48 (1,97) vs. -1,41 (2,92) vs. -1,33 (2,67) [MW (SD)] Hedges' g = -0,33 [-0,649; -0,013] Hedges' g = -0,33 [-0,648; -0,010] Hedges' g = 0,03 [-0,146; 0,203] <i>Veränderung über 12 Wochen</i> -0,67 (1,67) vs. -1,47 (2,50) vs. -1,39 (2,35) [MW (SD)] Hedges' g = -0,33 [-0,651; -0,015] Hedges' g = -0,32 [-0,636; 0,001] Hedges' g = 0,03 [-0,142; 0,208]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -0,48 (1,97) vs. -2,62 (3,58) vs. -2,15 (2,75) [MW (SD)] Hedges' g = -0,76 [-1,218; -0,302] Hedges' g = -0,70 [-1,134; -0,261] Hedges' g = 0,15 [-0,304; 0,599] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt <i>Veränderung über 12 Wochen</i> -0,67 (1,67) vs. -2,59 (3,12) vs. -2,17 (2,72) [MW (SD)] Hedges' g = -0,79 [-1,248; -0,329] Hedges' g = -0,67 [-1,101; -0,231] Hedges' g = 0,14 [-0,309; 0,594] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²	HALO EM mITTa1 P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²
MIDAS (Gesamtscore)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -18,42 (21,01) vs. -22,33 (31,66) vs. -22,85 (30,26) [MW (SD)] Hedges' g = -0,13 [-0,446; 0,189] Hedges' g = -0,15 [-0,470; 0,166] Hedges' g = -0,02 [-0,192; 0,159]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -18,42 (21,01) vs. -24,77 (27,56) vs. -22,22 (27,03) [MW (SD)] Hedges' g = -0,26 [-0,705; 0,183] Hedges' g = -0,16 [-0,580; 0,267] Hedges' g = 0,09 [-0,359; 0,544]
MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -0,73 (1,07) vs. -1,15 (1,23) vs. -1,19 (1,25) [MW (SD)] Hedges' g = -0,35 [-0,665; -0,029] Hedges' g = -0,37 [-0,694; -0,056] Hedges' g = -0,03 [-0,208; 0,143]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -0,73 (1,07) vs. -1,26 (1,31) vs. -1,24 (1,30) [MW (SD)] Hedges' g = -0,44 [-0,892; 0,003] Hedges' g = -0,43 [-0,855; 0,002] Hedges' g = 0,02 [-0,436; 0,466]
VAS des EQ-5D-5L	<i>Veränderung in Monat 3</i> 5,27 (17,10) vs. 4,03 (15,46) vs. 3,23 (14,61) [MW (SD)] Hedges' g = -0,08 [-0,396; 0,238] Hedges' g = -0,14 [-0,453; 0,182] Hedges' g = -0,05 [-0,228; 0,122]	<i>Veränderung in Monat 3</i> 5,27 (17,10) vs. 8,09 (12,18) vs. 3,61 (11,96) [MW (SD)] Hedges' g = 0,18 [-0,258; 0,627] Hedges' g = -0,11 [-0,534; 0,313] Hedges' g = -0,37 [-0,823; 0,087]
WPAI (Absentismus)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,51 (26,34) vs. -3,01 (17,74) vs. -1,91 (13,86) [MW (SD)] Hedges' g = -0,08 [-0,425; 0,270] Hedges' g = -0,02 [-0,374; 0,326] Hedges' g = 0,07 [-0,133; 0,271]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,51 (26,34) vs. 0,15 (20,82) vs. -2,27 (6,58) [MW (SD)] Hedges' g = 0,07 [-0,406; 0,543] Hedges' g = 0,04 [-0,547; 0,475] Hedges' g = -0,15 [-0,680; 0,387]

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²	HALO EM mITTa1 P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²
WPAI (Präsentismus)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -5,00 (28,07) vs. -8,60 (24,34) vs. -10,55 (21,65) [MW (SD)] Hedges' g = -0,14 [-0,492; 0,204] Hedges' g = -0,24 [-0,592; 0,109] Hedges' g = -0,08 [-0,287; 0,119]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -5,00 (28,07) vs. -14,19 (22,77) vs. -13,75 (25,16) [MW (SD)] Hedges' g = -0,35 [-0,830; 0,126] Hedges' g = -0,32 [-0,834; 0,194] Hedges' g = 0,02 [-0,515; 0,551]
WPAI (Gesamteinschränkung)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -8,93 (30,87) vs. -10,09 (26,34) vs. 11,41 (23,55) [MW (SD)] Hedges' g = -0,04 [-0,390; 0,305] Hedges' g = -0,10 [-0,449; 0,251] Hedges' g = -0,05 [-0,255; 0,150]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -8,93 (30,87) vs. -15,49 (22,78) vs. -14,35 (25,61) [MW (SD)] Hedges' g = -0,24 [-0,712; 0,241] Hedges' g = -0,18 [-0,697; 0,327] Hedges' g = 0,05 [-0,486; 0,580]
WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -7,56 (32,76) vs. -10,39 (26,66) vs. -14,01 (25,89) [MW (SD)] Hedges' g = -0,10 [-0,419; 0,215] Hedges' g = -0,24 [-0,556; 0,080] Hedges' g = -0,14 [-0,313; 0,038]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -7,56 (32,76) vs. -16,86 (22,46) vs. -9,27 (26,78) [MW (SD)] Hedges' g = -0,32 [-0,765; 0,124] Hedges' g = -0,06 [-0,480; 0,367] Hedges' g = 0,30 [-0,152; 0,756]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3</i> 16,95 (20,52) vs. 20,92 (18,42) vs. 22,53 (17,65) [MW (SD)] Hedges' g = 0,21 [-0,106; 0,529] Hedges' g = 0,31 [-0,011; 0,626]	<i>Veränderung in Monat 3</i> 16,95 (20,52) vs. 23,51 (23,03) vs. 24,88 (23,89) [MW (SD)] Hedges' g = 0,30 [-0,144; 0,744] Hedges' g = 0,35 [-0,072; 0,781]

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²	HALO EM mITTa₁ P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²
	Hedges' g = 0,09 [-0,086; 0,264]	Hedges' g = 0,06 [-0,393; 0,509]
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte</i> 29 (64) vs. 191 (75) vs. 198 (80) [Responder (%)] RR = 1,17 [0,929; 1,466] p = 0,1851 RR = 1,24 [0,993; 1,559] p = 0,0581 RR = 1,07 [0,970; 1,171] p = 0,1825	<i>Veränderung in Monat 3</i> 29 (64) vs. 25 (71) vs. 32 (78) [Responder (%)] RR = 1,11 [0,820; 1,499] p = 0,5038 RR = 1,21 [0,924; 1,588] p = 0,1660 RR = 1,09 [0,838; 1,424] p = 0,5122
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3</i> 14,22 (22,13) vs. 16,26 (16,75) vs. 16,98 (17,12) [MW (SD)] Hedges' g = 0,12 [-0,202; 0,432] Hedges' g = 0,15 [-0,165; 0,471] Hedges' g = 0,04 [-0,133; 0,218]	<i>Veränderung in Monat 3</i> 14,22 (22,13) vs. 17,71 (15,59) vs. 19,27 (22,32) [MW (SD)] Hedges' g = 0,18 [-0,266; 0,619] Hedges' g = 0,23 [-0,199; 0,650] Hedges' g = 0,08 [-0,372; 0,530]
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte</i> 27 (60) vs. 185 (72) vs. 178 (71) [Responder (%)] RR = 1,21 [0,945; 1,559] p = 0,1287 RR = 1,20 [0,935; 1,544] p = 0,1523 RR = 0,99 [0,888; 1,102] p = 0,8471	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte</i> 27 (60) vs. 26 (74) vs. 29 (71) [Responder (%)] RR = 1,24 [0,910; 1,685] p = 0,1742 RR = 1,18 [0,865; 1,606] p = 0,2971 RR = 0,95 [0,722; 1,256] p = 0,7287
	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte</i> 24 (53) vs. 154 (60) vs. 161 (65) [Responder (%)] RR = 1,14 [0,850; 1,520] p = 0,3873 RR = 1,22 [0,916; 1,630] p = 0,1723	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte</i> 24 (53) vs. 25 (71) vs. 27 (66) [Responder (%)] RR = 1,34 [0,949; 1,890] p = 0,0964 RR = 1,23 [0,869; 1,754] p = 0,2391

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ² RR = 1,08 [0,940; 1,230] p = 0,2919	HALO EM mITTa₁ P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ² RR = 0,92 [0,680; 1,250] p = 0,6005
MSQoL (Domäne: Emotionale Verfassung)	<i>Veränderung in Monat 3</i> 19,26 (23,06) vs. 20,18 (20,43) vs. 22,62 (22,52) [MW (SD)] Hedges' g = 0,04 [-0,273; 0,361] Hedges' g = 0,15 [-0,170; 0,466] Hedges' g = 0,11 [-0,062; 0,289]	<i>Veränderung in Monat 3</i> 19,26 (23,06) vs. 23,05 (23,56) vs. 28,62 (24,55) [MW (SD)] Hedges' g = 0,16 [-0,281; 0,604] Hedges' g = 0,39 [-0,037; 0,817] Hedges' g = 0,23 [-0,224; 0,681]
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte² (Domäne: Emotionale Verfassung)	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 8,0 Punkte</i> 26 (58) vs. 155 (61) vs. 151 (61) [Responder (%)] RR = 1,06 [0,808; 1,381] p = 0,6898 RR = 1,06 [0,809; 1,384] p = 0,6806 RR = 1,00 [0,871; 1,152] p = 0,9799	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 8,0 Punkte</i> 26 (58) vs. 20 (57) vs. 27 (66) [Responder (%)] RR = 0,99 [0,676; 1,447] p = 0,9546 RR = 1,14 [0,817; 1,590] p = 0,4414 RR = 1,15 [0,803; 1,655] p = 0,4421
	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 10,6 Punkte</i> 26 (58) vs. 155 (61) vs. 151 (61) [Responder (%)] RR = 1,06 [0,808; 1,381] p = 0,6898 RR = 1,06 [0,809; 1,384] p = 0,6806 RR = 1,00 [0,871; 1,152] p = 0,9799	<i>Veränderung in Monat 3: ≥ 10,6 Punkte</i> 26 (58) vs. 20 (57) vs. 27 (66) [Responder (%)] RR = 0,99 [0,676; 1,447] p = 0,9546 RR = 1,14 [0,817; 1,590] p = 0,4414 RR = 1,15 [0,803; 1,655] p = 0,4421

² Alle Patienten erreichten eine Verbesserung von ≥ 10,6 Punkte, daher sind die Angaben mit einer Verbesserung von ≥ 8,0 Punkten identisch.

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²	HALO EM mITTa₁ P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²
Sicherheit (Safety-Population)		
UEs	29 (64) vs. 179 (70) vs. 168 (68) [n (%)] RR = 1,08 [0,861; 1,368] p = 0,4896 RR = 1,05 [0,832; 1,328] p = 0,6752 RR = 0,97 [0,861; 1,090] p = 0,5976	29 (64) vs. 21 (60) vs. 28 (68) [n (%)] RR = 0,93 [0,658; 1,317] p = 0,6863 RR = 1,06 [0,784; 1,432] p = 0,7057 RR = 1,14 [0,809; 1,602] p = 0,4576
UEs von besonderem Interesse	0 (0) vs. 1 (0) vs. 4 (2) [n (%)] RR = 0,53 [0,022; 12,861] p = 0,6979 RR = 1,65 [0,090; 30,087] p = 0,7361 RR = 4,13 [0,465; 36,685] p = 0,2032	0 (0) vs. 0 (0) vs. 0 (0) [n (%)] NBB
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	2 (4) vs. 4 (2) vs. 3 (1) [n (%)] RR = 0,35 [0,066; 1,863] p = 0,2192 RR = 0,27 [0,047; 1,583] p = 0,1475 RR = 0,77 [0,175; 3,424] p = 0,7358	2 (4) vs. 1 (3) vs. 1 (2) [n (%)] RR = 0,64 [0,061; 6,805] p = 0,7136 RR = 0,55 [0,052; 5,829] p = 0,6187 RR = 0,85 [0,055; 13,153] p = 0,9097
SUEs	3 (7) vs. 3 (1) vs. 2 (1) [n (%)] RR = 0,18 [0,037; 0,844] p = 0,0298 RR = 0,12 [0,021; 0,704] p = 0,0187 RR = 0,69 [0,116; 4,083] p = 0,6808 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	3 (7) vs. 0 (0) vs. 1 (2) [n (%)] RR = 0,18 [0,010; 3,431] p = 0,2562 RR = 0,37 [0,040; 3,380] p = 0,3754 RR = 2,57 [0,108; 61,041] p = 0,5600

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Dimension	Fremanezumab Dossier	Add-on-Therapie
Endpunkt	HALO EM mITTa P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²	HALO EM mITTa₁ P (N = 45) vs. vj. (N = 35) vs. mtl. (N = 41) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + zVTa mtl. vs. P + zVTa vj. + zVTa vs. mtl + zVTa Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ²

¹ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.

² Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

EM = episodische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, Test, KI = Konfidenzintervall; MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment; mITTa = modified intention-to-treat Population a, MMD = monatliche Migränetage; MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life; mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, RR = Relatives Risiko, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala; vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Verfahren umfassen für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für kontinuierliche Variablen basieren auf einem MMRM oder ANCOVA. Patienten mit fehlenden Baselinewerten wurden von den Analysen der kontinuierlichen Variablen ausgeschlossen. Patienten mit fehlenden post-Baselinenwerten wurden anhand LOCF fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder in der Analyse gewertet.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]

5 Meta-Analysen HALO (CM) und HALO (EM)

In der folgenden Tabelle wird das Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa₁, anhand meta-analytischer Auswertung abgeleitet. Die beiden HALO-Studien sind Schwesterstudien und waren aufgrund der gleichen Fragestellung, des Designs und der patientenrelevanten Endpunkte vergleichbar. Wie der G-BA in den tragenden Gründen zu Erenumab darlegt, stellt Migräne ein Kontinuum dar und demnach sind die Studienpopulationen mit Patienten mit CM oder EM hinreichend vergleichbar, um sie metaanalytisch zusammenzufassen [4].

Die Meta-Analyse basiert auf den aggregierten Daten der beiden Einzelstudien. Die Analyse bezieht sich auf die mITTa₁-Population und wurde mit der Software R (Version 3.6.1) durchgeführt. Alle Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit festen Effekten mit inverser Varianzmethode. Da, wie im IQWiG Methodenpapier beschrieben, das Modell mit zufälligen Effekten bei weniger als fünf Studien an seine Grenze stößt, wird ein Modell mit festen Effekten als geeignet angesehen [5].

Tabelle 5-1: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa₁- Population der der HALO (CM+EM) - Studie in der Meta-Analyse

Endpunkt	Meta-Analyse HALO (CM+EM)	
	mITTa ₁ (Add-on)	
	In Monat 3	Über 12 Wochen
Morbidität		
Veränderung der durchschnittlichen MMD	-	-
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um $\geq 50\%$ (klinisch relevant)	●●	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	-	●● (nur vj.)
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	●● (nur vj.)	●● (nur vj.)
Veränderung der MHD	-	●● (nur vj.)
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD	●●	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	-	●● (nur vj.)
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie	-	-
Veränderung der MAHMD	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	● (nur mtl)	●
Allgemeine Gesundheit: Veränderung im VAS des EQ-5D-5L	-	n/a

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Endpunkt	Meta-Analyse HALO (CM+EM)	
	mITTa ₁ (Add-on)	
	In Monat 3	Über 12 Wochen
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Absentismus)	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Präsentismus)	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Gesamteinschränkung)	-	n/a
Tägliche Aktivitäten außerhalb der Arbeit: Veränderung im WPAI (Domäne: Aktivitätsbeeinträchtigung)	-	n/a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	-	n/a
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um $\geq 5,0$ bis $\geq 7,9$ Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	-	n/a
MSQoL (Domäne: Emotionale Verfassung)	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um $\geq 8,0$ bis $\geq 10,6$ Punkte (Domäne: Emotionale Verfassung)	-	n/a
Sicherheit		
UEs	-	
UEs von besonderem Interesse	-	
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	-	
SUEs	-	
<p>●● beträchtlicher Zusatznutzen ● geringer Zusatznutzen - Kein Zusatznutzen/Schaden belegbar n/a nicht erhoben Sofern nicht anders angegeben gilt der abgeleitete Zusatznutzen sowohl für die vierteljährliche als auch für die monatliche Dosierung von Fremanezumab.</p> <p>EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity (Tage mit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl = monatliche Dosierung von Fremanezumab, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>		

Die Heterogenitätstests (siehe Forest Plots, Het.) lieferten mit p-Werten $> 0,05$ keinen Hinweis auf Heterogenität. Die statistische Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse war demnach sinnvoll.

Nachfolgend werden in diesem Kapitel nur die Forest Plots mit statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnissen präsentiert. Forest Plots ohne statistische Signifikanz und/oder klinische Relevanz sind entsprechend der Tabelle 5-1 sortiert in Kapitel 8 zu finden.

In der Meta-Analyse der CM und EM Patienten der mITTa₁ zeigte sich für die folgenden Endpunkte ein statistisch signifikantes Ergebnis:

- Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um $\geq 50\%$ (in Monat 3 und über 12 Wochen für beide Dosierungen von Fremanezumab)
- Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere (über 12 Wochen mit der vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab)
- Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere (in Monat 3 und über 12 Wochen jeweils mit der vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab)
- Veränderung der MHD (über 12 Wochen mit der vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab)
- Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD (in Monat 3 und über 12 Wochen für beide Dosierungen von Fremanezumab),
- Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen (über 12 Wochen mit der vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab) und
- Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation (in Monat 3 mit der monatlichen Dosierung von Fremanezumab und über 12 Wochen mit beiden Dosierungen von Fremanezumab)

Es ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlicher Zusatznutzen** (Abbildung 5-1 bis Abbildung 5-13).

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

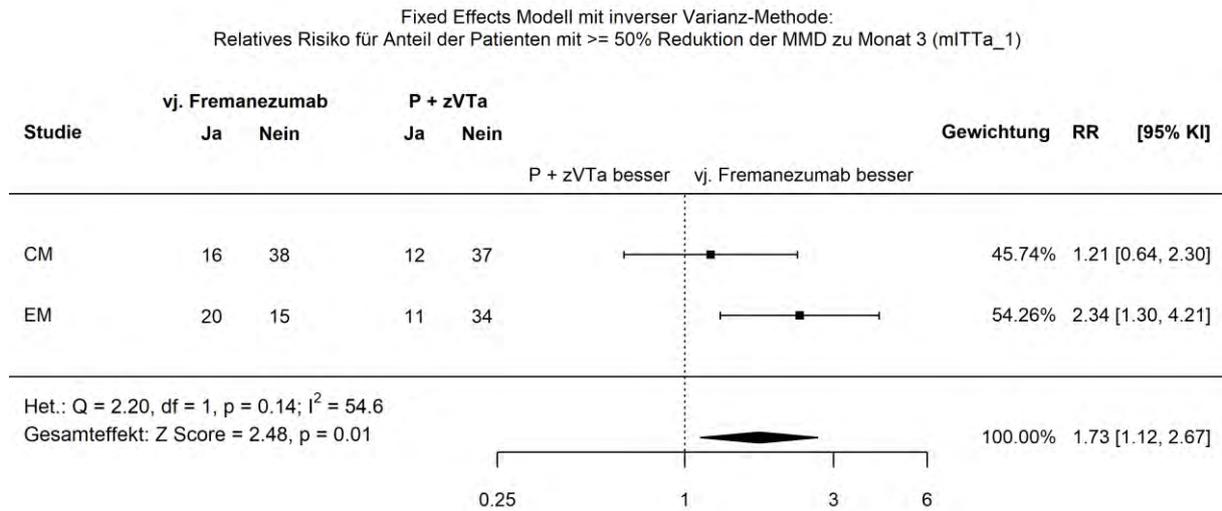


Abbildung 5-1: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MMD zu Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

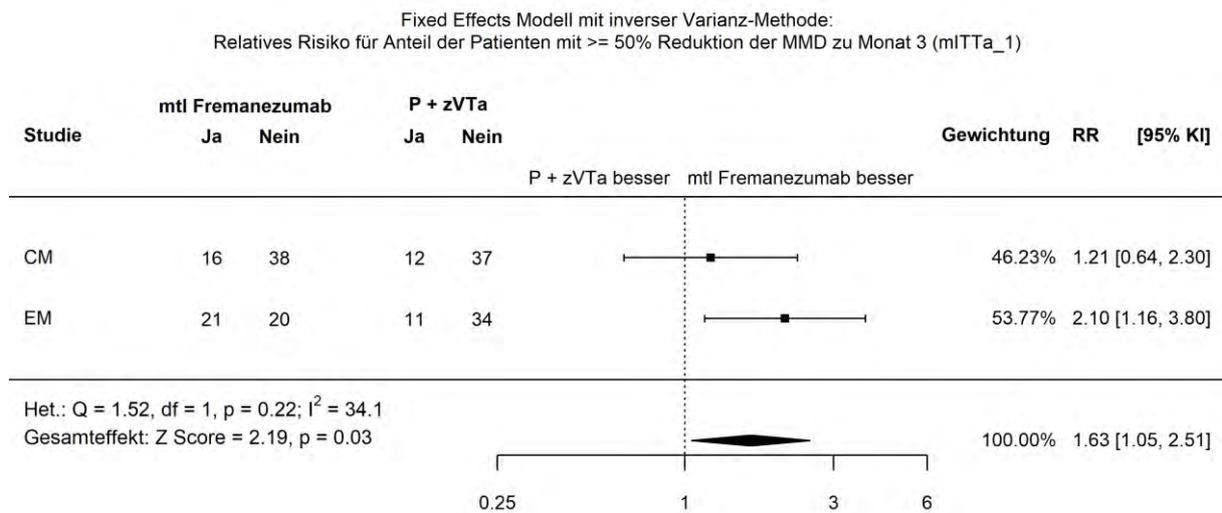


Abbildung 5-2: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MMD zu Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

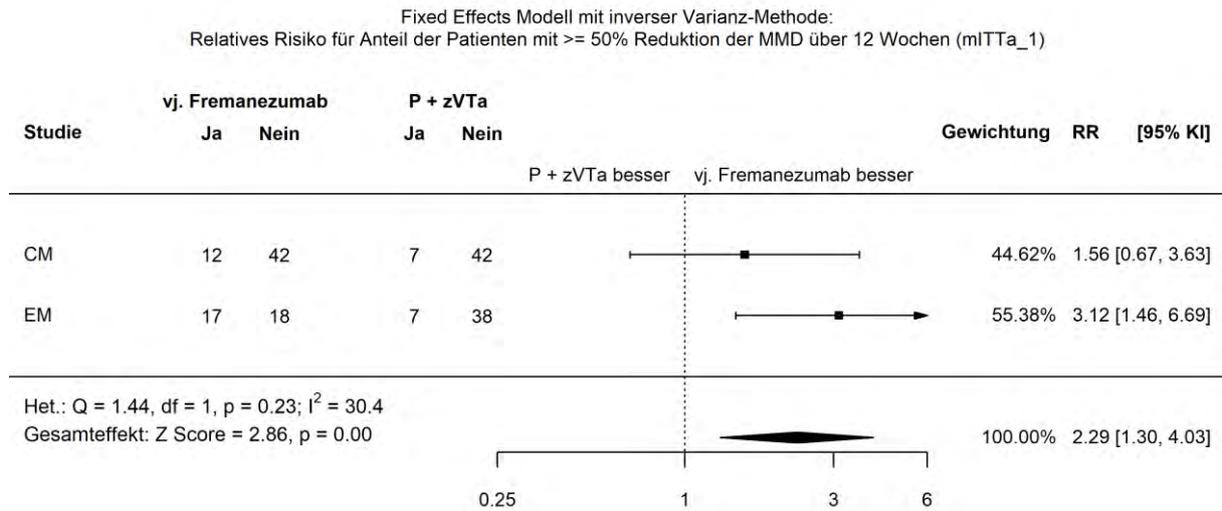


Abbildung 5-3: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MMD über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

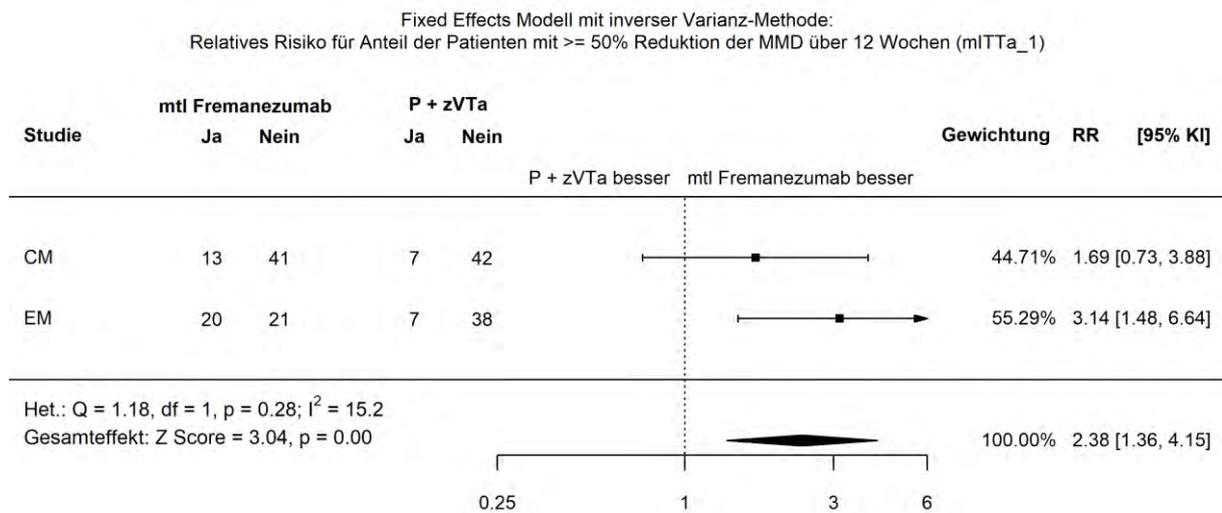


Abbildung 5-4: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MMD über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

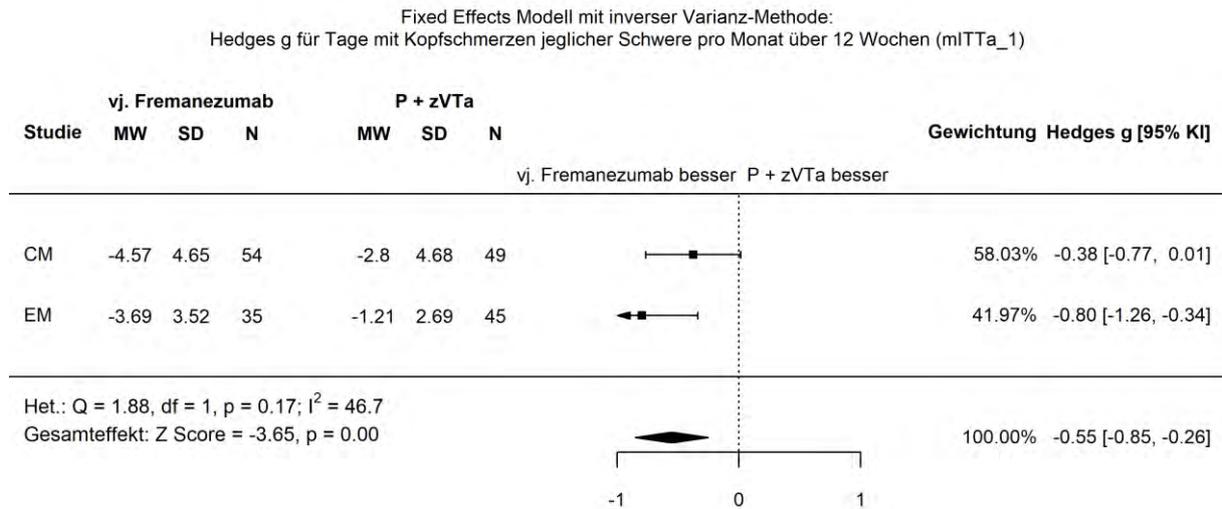


Abbildung 5-5: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

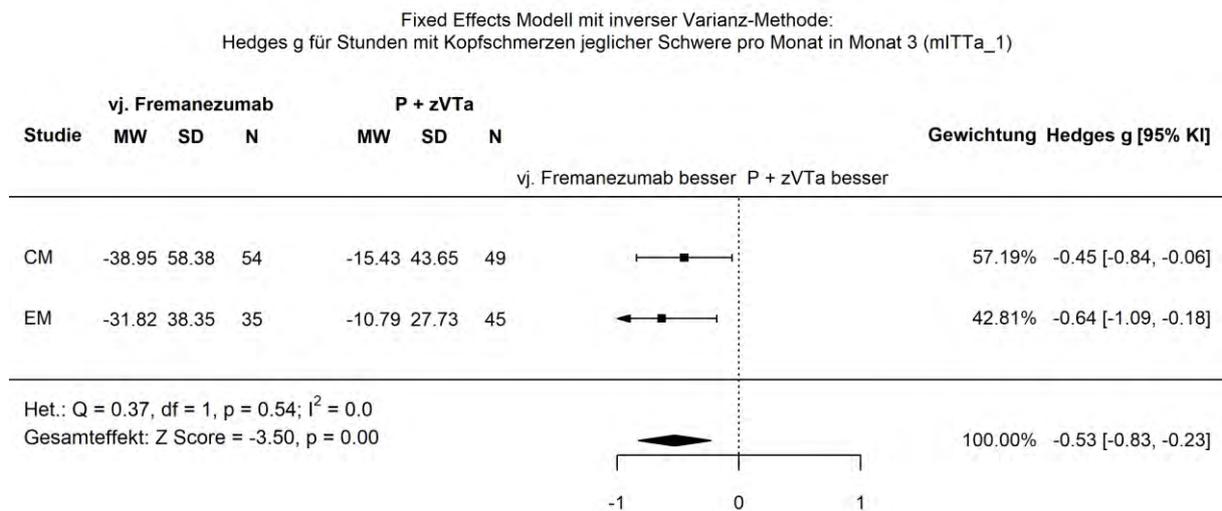


Abbildung 5-6: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

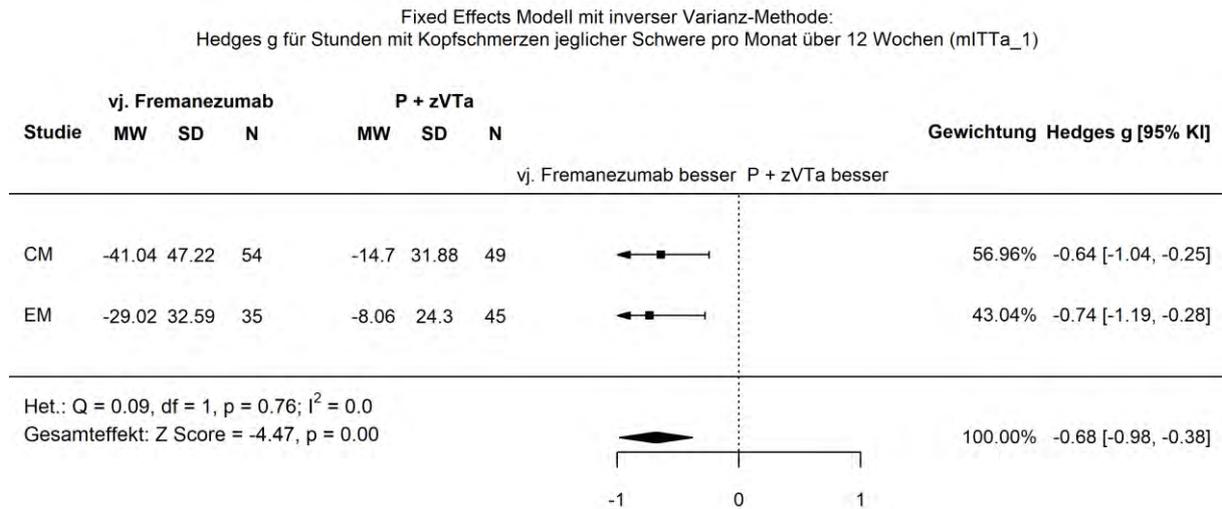


Abbildung 5-7: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

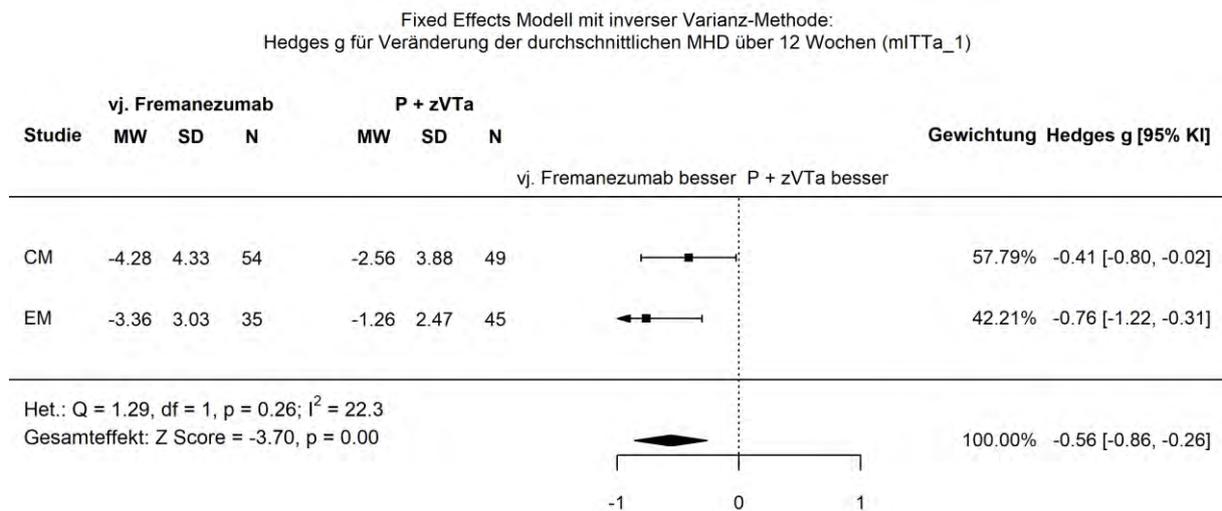


Abbildung 5-8: Veränderung der durchschnittlichen MHD über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

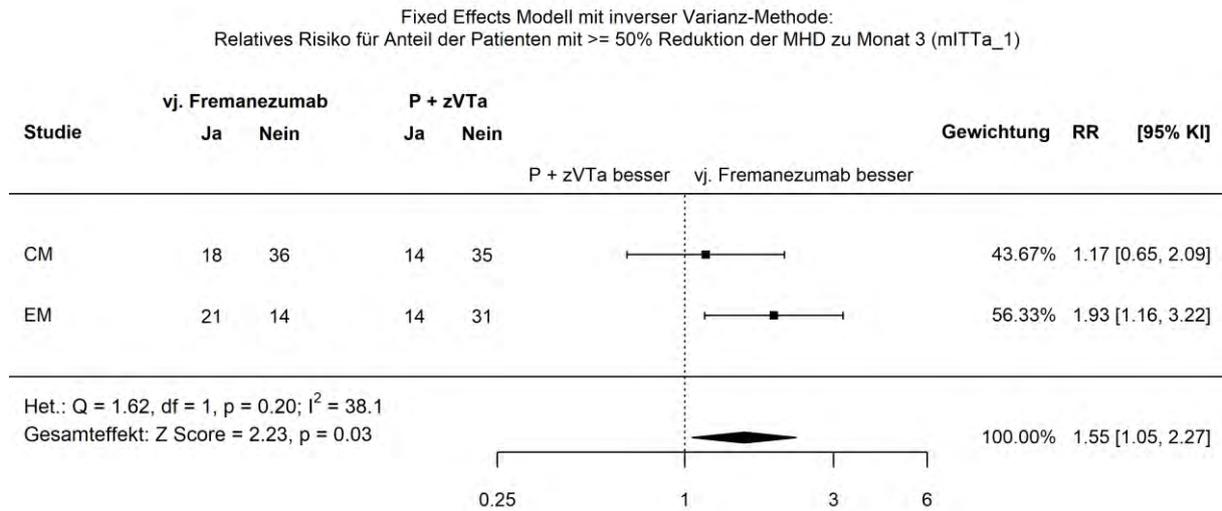


Abbildung 5-9: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD zu Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

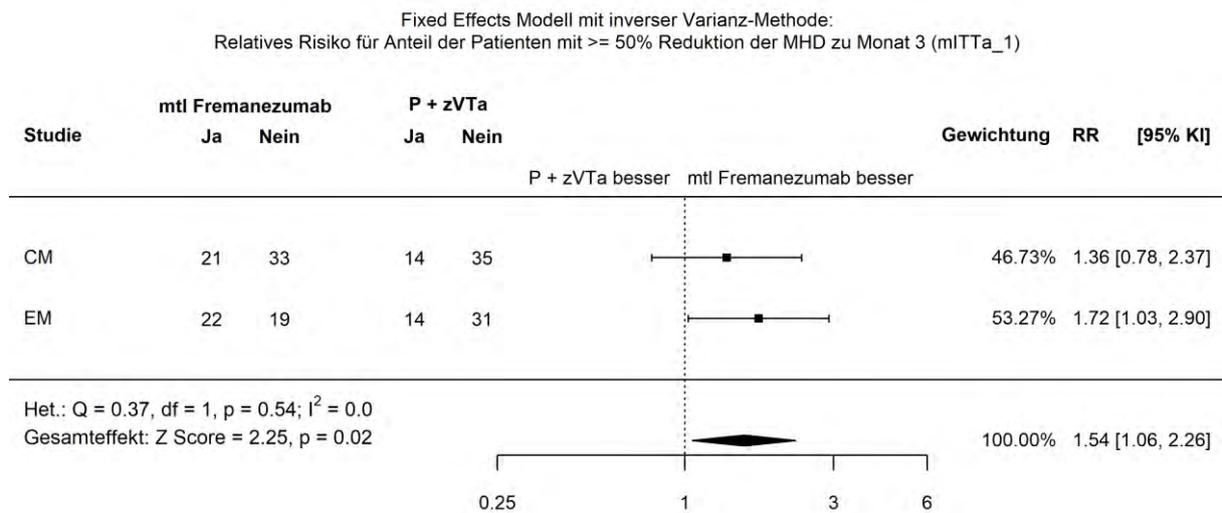


Abbildung 5-10: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD zu Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

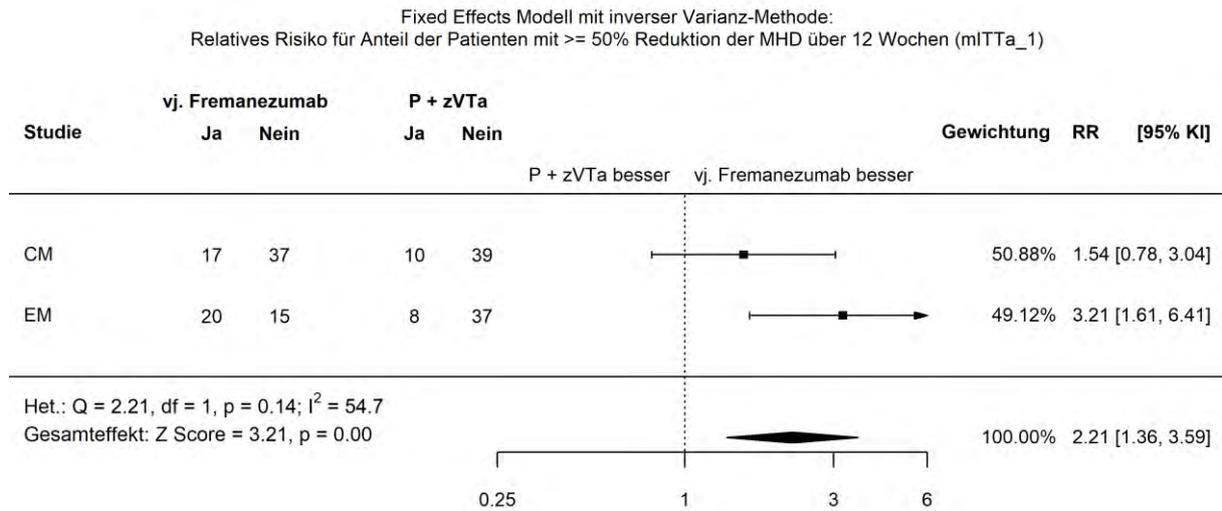


Abbildung 5-11: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

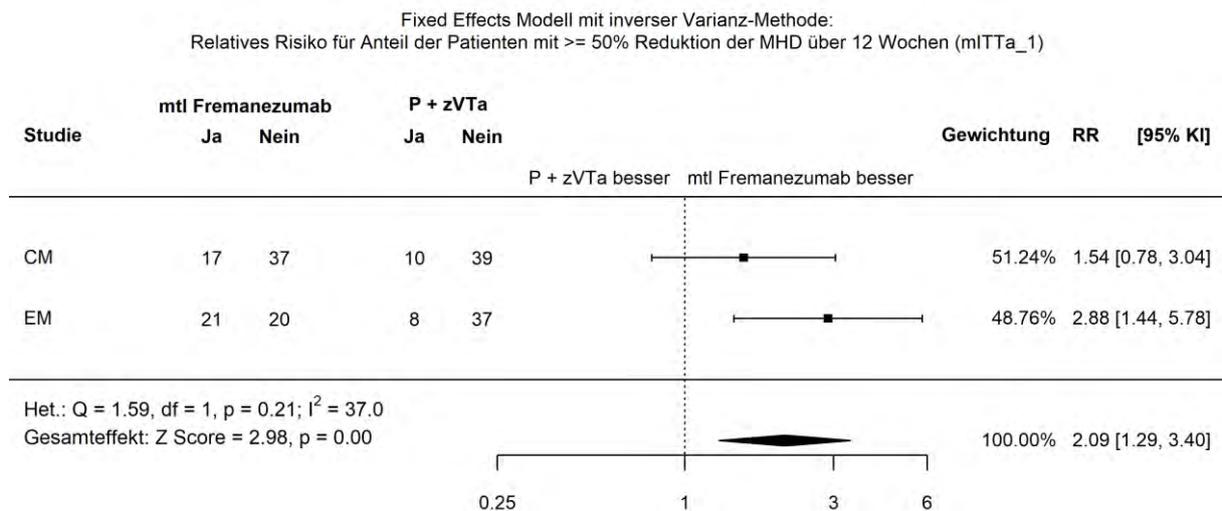


Abbildung 5-12: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

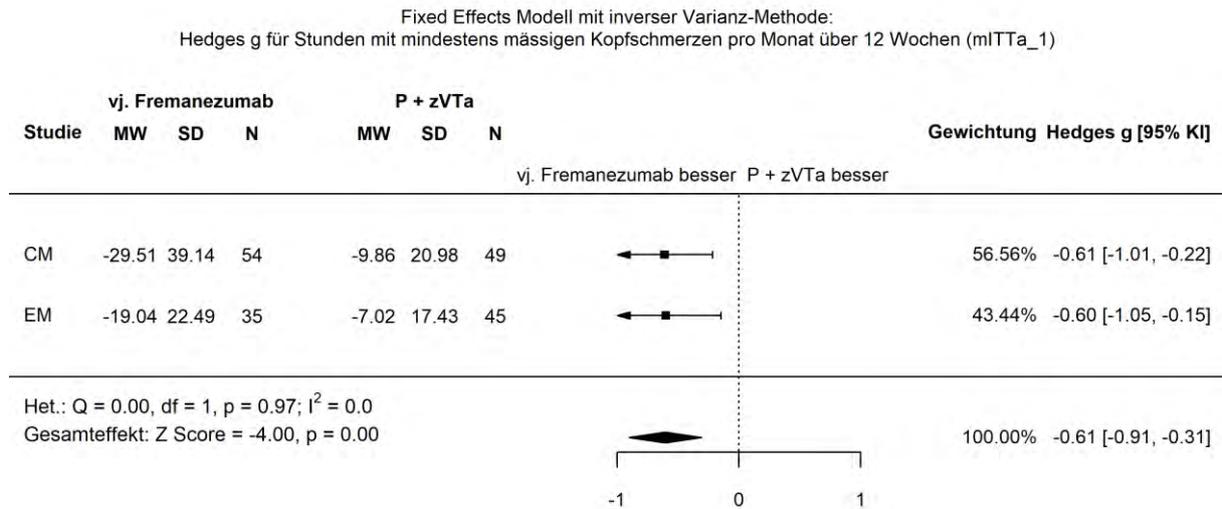


Abbildung 5-13: Stunden mit mindestens mässigen Kopfschmerzen pro Monat über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

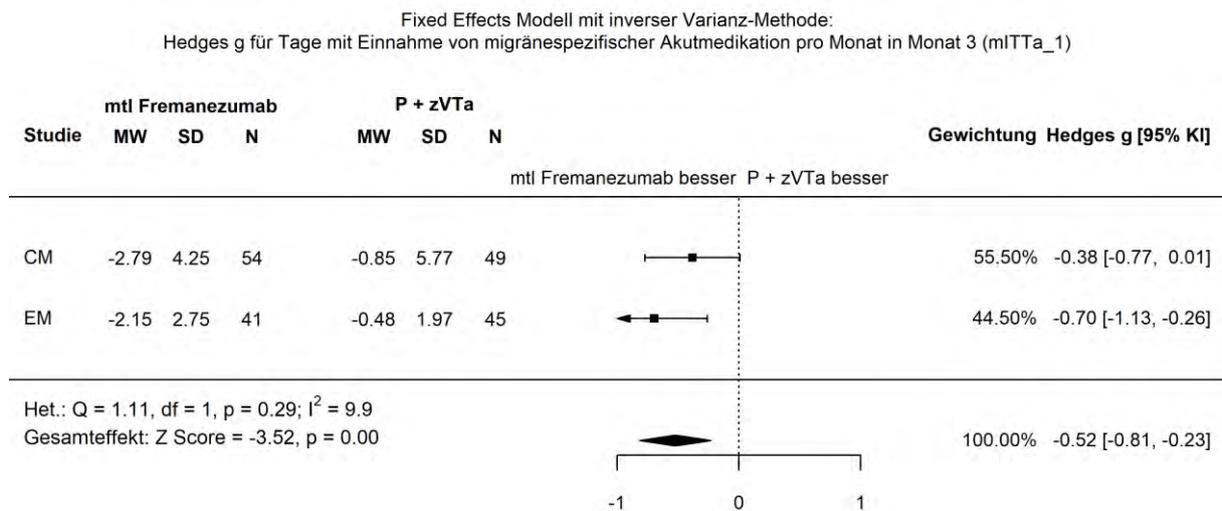


Abbildung 5-14: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

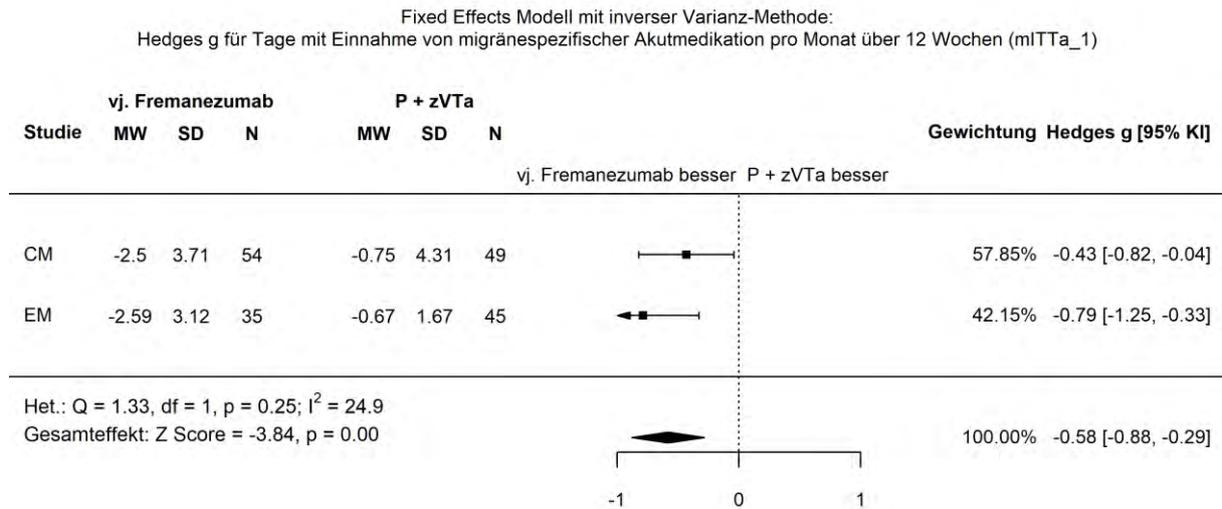


Abbildung 5-15: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

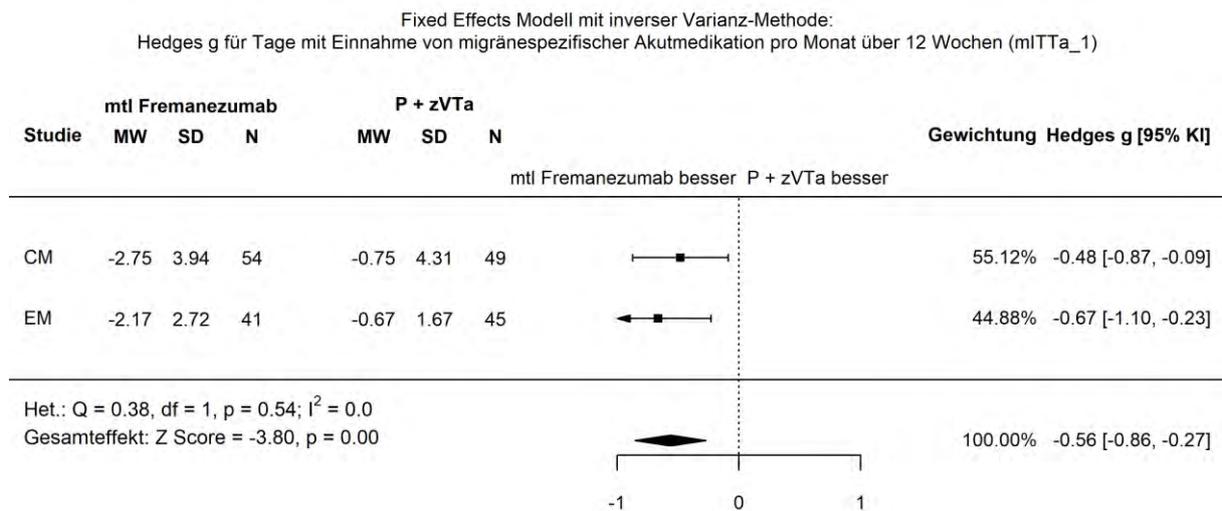


Abbildung 5-16: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)

6 Anhang: Einzelergebnisse der mITTa₁-Population der Studie HALO (CM)

6.1 Rücklaufquote Tagebucheinträge

Tabelle 6-1: Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote)

Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote) – mITTa₁			
HALO (CM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	49	54	54
Baseline			
n (%)	49 (100)	54 (100)	54 (100)
Monat 3			
n (%)	49 (100)	51 (94)	54 (100)
12 Wochen			
n (%)	49 (100)	54 (100)	54 (100)
CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. + zVTa = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie a Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]			

6.2 Veränderung der MMD

Tabelle 6-2: MMD

MMD – mITT_a						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	16,30 (4,71)	16,63 (4,80)	16,69 (5,45)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-3,66 (6,12)	-4,36 (5,93)	-4,38 (5,63)	-0,81 [-3,208; 1,595] 0,7083	-0,69 [-3,086; 1,699] 0,7732	0,11 [-2,250; 2,476] 0,9930
LS MW (SE)	-3,50 (0,92)	-4,31 (0,88)	-4,19 (0,84)	Hedges' g		
95 %-KI	-5,316; -1,685	-6,046; -2,567	-5,849; -2,539	-0,12 [-0,502; 0,272] 0,5590	-0,12 [-0,509; 0,265] 0,5374	0,00 [-0,381; 0,374] 0,9858
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-3,06 (4,65)	-4,59 (4,28)	-4,33 (4,82)	-1,64 [-4,038; 0,766] 0,2447	-1,25 [-3,638; 1,148] 0,4381	0,39 [-1,972; 2,753] 0,9195
LS MW (SE)	-2,90 (0,92)	-4,54 (0,88)	-4,15 (0,84)	Hedges' g		
95 %-KI	-4,717; -1,086	-6,277; -2,798	-5,802; -2,491	-0,34 [-0,730; 0,049] 0,0867	-0,27 [-0,654; 0,123] 0,1797	0,06 [-0,321; 0,434] 0,7686
CM = chronische Migräne, mITT = modified intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MMD = monthly migraine days, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie a Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.3 MMD-Responder

Tabelle 6-3 Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der durchschnittlichen MMD

Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITT _a						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 12 (24) 37 (76)	54 (100) 16 (30) 38 (70)	54 (100) 16 (30) 38 (70)	RR		
				1,21 [0,637; 2,296] 0,5601	1,21 [0,637; 2,296] 0,5601	1,00 [0,559; 1,788] 1,0000
				OR		
				1,3 [0,541; 3,113] 0,5586	1,3 [0,541; 3,113] 0,5586	1,0 [0,438; 2,284] 1,0000
				ARR		
				0,05 [-0,120; 0,223] 0,5564	0,05 [-0,120; 0,223] 0,5564	0,00 [-0,172; 0,172] 1,0000
Über 12 Wochen						
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 7 (14) 42 (86)	54 (100) 12 (22) 42 (78)	54 (100) 13 (24) 41 (76)	RR		
				1,56 [0,666; 3,633] 0,3072	1,69 [0,732; 3,878] 0,2198	1,08 [0,544; 2,156] 0,8196
				OR		
				1,71 [0,615; 4,781] 0,3030	1,90 [0,690; 5,247] 0,2141	1,11 [0,454; 2,716] 0,8196
				ARR		
				0,08 [-0,069; 0,227] 0,2931	0,10 [-0,052; 0,248] 0,2019	0,02 [-0,141; 0,178] 0,8195

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITT_a						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		

CM = chronische Migräne, mITT_a = modified intention-to-treat a, MMD = monthly migraine days, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, MD = Mittelwertdifferenz, (LS) MW = least square Mittelwert, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]

6.4 Veränderung Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat zu Baseline

Tabelle 6-4: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	15,44 (6,08)	16,52 (4,99)	17,16 (5,72)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,79 (5,67)	-3,89 (6,29)	-4,05 (5,73)	-1,05 [-3,446; 1,353] 0,5594	-1,04 [-3,443; 1,354] 0,5601	0,00 [-2,353; 2,356] 1,0000
LS MW (SE)	-2,90 (0,92)	-3,94 (0,88)	-3,94 (0,84)	Hedges' g		
95 %-KI	-4,715; -1,078	-5,676; -2,211	-5,589; -2,294	-0,18 [-0,569; 0,206] 0,3577	-0,22 [-0,607; 0,169] 0,2677	-0,03 [-0,404; 0,351] 0,8909
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-2,80 (4,68)	-4,57 (4,65)	-4,22 (4,33)	-1,72 [-4,116; 0,683] 0,2123	-1,20 [-3,602; 1,195] 0,4642	0,51 [-1,842; 2,867] 0,8647
LS MW (SE)	-2,91 (0,92)	-4,63 (0,88)	-4,11 (0,84)	Hedges' g		
95 %-KI	-4,729; -1,092	-6,360; -2,894	-5,762; -2,467	-0,38 [-0,767; 0,014] 0,0585	-0,31 [-0,702; 0,076] 0,1147	0,08 [-0,300; 0,455] 0,6879
CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.5 Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat zu Baseline

Tabelle 6-5: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTa1						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	109,73 (65,75)	124,35 (80,76)	151,95 (103,85)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-15,43 (43,65)	-38,95 (58,38)	-47,20 (85,08)	-22,19 [-47,884; 3,501] 0,1056	-23,30 [-49,259; 2,657] 0,0885	-1,11 [-26,494; 24,276] 0,9942
LS MW (SE)	-24,44 (9,92)	-46,64 (9,46)	-47,75 (9,02)	Hedges' g		
95 %-KI	-44,008; -4,882	-65,296; -27,977	-65,537; -29,955	-0,45 [-0,842; -0,058] 0,0244	-0,46 [-0,852; -0,068] 0,0215	-0,11 [-0,490; 0,265] 0,5600
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-14,70 (31,88)	-41,04 (47,22)	-44,99 (66,56)	-25,01 [-50,706; 0,678] 0,0582	-21,81 [-47,770; 4,146] 0,1188	3,20 [-22,184; 28,587] 0,9524
LS MW (SE)	-23,72 (9,92)	-48,73 (9,46)	-45,53 (9,02)	Hedges' g		
95 %-KI	-43,283; -4,158	-67,394; -30,075	-63,324; -27,742	-0,64 [-1,040; -0,246] 0,0015	-0,57 [-0,962; -0,173] 0,0048	-0,07 [-0,445; 0,309] 0,7241
CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.6 Veränderung der MHD zu Baseline

Tabelle 6-6: MHD

MHD – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	13,21 (5,94)	14,12 (5,39)	13,90 (5,15)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,87 (4,78)	-3,64 (5,85)	-4,08 (4,85)	-0,76 [-2,911; 1,387] 0,6809	-1,18 [-3,324; 0,957] 0,3942	-0,42 [-2,533; 1,689] 0,8848
LS MW (SE)	-2,56 (0,83)	-3,32 (0,79)	-3,74 (0,75)	Hedges' g		
95 %-KI	-4,188; -0,934	-4,876; -1,769	-5,223; -2,265	-0,14 [-0,530; 0,245] 0,4711	-0,25 [-0,638; 0,139] 0,2082	-0,08 [-0,459; 0,296] 0,6728
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-2,56 (3,88)	-4,28 (4,33)	-4,29 (4,03)	-1,72 [-3,866; 0,432] 0,1453	-1,70 [-3,841; 0,440] 0,1486	0,02 [-2,094; 2,128] 0,9998
LS MW (SE)	-2,25 (0,83)	-3,97 (0,79)	-3,95 (0,75)	Hedges' g		
95 %-KI	-3,879; -0,625	-5,523; -2,416	-5,431; -2,473	-0,41 [-0,805; -0,023] 0,0379	-0,43 [-0,825; -0,042] 0,0299	0,00 [-0,380; 0,375] 0,9902
CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.7 MHD-Responder

Tabelle 6-7: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD

Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 14 (29) 35 (71)	54 (100) 18 (33) 36 (67)	54 (100) 21 (39) 33 (61)	RR		
				1,17 [0,652; 2,087] 0,6034	1,36 [0,782; 2,370] 0,2761	1,17 [0,705; 1,931] 0,5489
				OR		
				1,25 [0,540; 2,893] 0,6023	1,59 [0,696; 3,637] 0,2710	1,27 [0,579; 2,796] 0,5481
				ARR		
				0,05 [-0,131; 0,226] 0,6008	0,10 [-0,078; 0,285] 0,2649	0,06 [-0,125; 0,236] 0,5472
Über 12 Wochen						
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 10 (20) 39 (80)	54 (100) 17 (31) 37 (69)	54 (100) 17 (31) 37 (69)	RR		
				1,54 [0,783; 3,041] 0,2106	1,54 [0,783; 3,041] 0,2106	1,00 [0,573; 1,745] 1,0000
				OR		
				1,79 [0,728; 4,413] 0,2047	1,79 [0,728; 4,413] 0,2047	1,00 [0,444; 2,253] 1,0000
				ARR		
				0,11 [-0,057; 0,278] 0,1953	0,11 [-0,057; 0,278] 0,1953	0,00 [-0,175; 0,175] 1,0000

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – mITTa₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

6.8 Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat zu Baseline

Tabelle 6-8: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – mITTa						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	61,22 (58,68)	72,43 (51,63)	77,17 (51,66)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-11,63 (28,69)	-28,37 (48,02)	-25,28 (55,54)	-16,69 [-35,545; 2,171] 0,0946	-10,28 [-29,135; 8,569] 0,4039	6,40 [-12,110; 24,918] 0,6933
LS MW (SE)	-12,14 (7,30)	-28,83 (6,95)	-22,42 (6,60)	Hedges' g		
95 %-KI	-26,530; 2,252	-42,536; -15,116	-35,441; -9,404	-0,42 [-0,806; -0,024] 0,0374	-0,30 [-0,691; 0,087] 0,1278	0,06 [-0,318; 0,436] 0,7588
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-9,86 (20,98)	-29,51 (39,14)	-27,14 (46,67)	-19,60 [-38,462; -0,746] 0,0395	-13,93 [-32,779; 4,925] 0,1915	5,68 [-12,837; 24,191] 0,7497
LS MW (SE)	-10,36 (7,30)	-29,96 (6,95)	-24,29 (6,60)	Hedges' g		
95 %-KI	-24,752; 4,030	-43,674; -16,255	-37,307; -11,269	-0,61 [-1,009; -0,217] 0,0024	-0,47 [-0,859; -0,074] 0,0197	0,05 [-0,323; 0,432] 0,7765
CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.9 Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie zu Baseline

Tabelle 6-9: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	8,36 (6,30)	7,77 (6,29)	8,48 (6,61)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,84 (6,06)	-4,01 (5,38)	-2,35 (4,82)	-2,50 [-4,550; -0,443] 0,0125	-0,41 [-2,457; 1,634] 0,8832	2,09 [0,062; 4,109] 0,0417
LS MW (SE)	-1,86 (0,79)	-4,36 (0,76)	-2,27 (0,72)	Hedges' g		
95 %-KI	-3,430; -0,295	-5,867; -2,852	-3,703; -0,846	-0,38 [-0,767; 0,013] 0,0583	-0,09 [-0,480; 0,294] 0,6377	0,32 [-0,057; 0,702] 0,0958
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,56 (4,53)	-3,55 (4,70)	-2,54 (4,44)	-2,31 [-4,364; -0,257] 0,0231	-0,88 [-2,924; 1,167] 0,5691	1,43 [-0,591; 3,455] 0,2189
LS MW (SE)	-1,58 (0,79)	-3,89 (0,76)	-2,46 (0,72)	Hedges' g		
95 %-KI	-3,151; -0,016	-5,402; -2,386	-3,890; -1,033	-0,43 [-0,819; -0,036] 0,0322	-0,22 [-0,605; 0,171] 0,2729	0,22 [-0,159; 0,598] 0,2559
CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

Tabelle 6-10: Tage mit Photophobie oder Phonophobie

Tage mit Photophobie oder Phonophobie – mITTa						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	10,91 (6,91)	10,51 (6,50)	10,76 (7,68)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,33 (4,55)	-3,45 (5,60)	-3,55 (6,15)	-1,15 [-3,348; 1,052] 0,4359	-1,25 [-3,446; 0,937] 0,3684	-0,11 [-2,274; 2,060] 0,9926
LS MW (SE)	-2,44 (0,85)	-3,59 (0,82)	-3,70 (0,78)	Hedges' g		
95 %-KI	-4,125; -0,759	-5,206; -1,973	-5,230; -2,163	-0,22 [-0,605; 0,171] 0,2733	-0,22 [-0,610; 0,166] 0,2615	-0,02 [-0,394; 0,360] 0,9301
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,85 (3,91)	-3,40 (4,77)	-3,40 (4,99)	-1,57 [-3,773; 0,627] 0,2121	-1,58 [-3,771; 0,612] 0,2070	-0,01 [-2,173; 2,161] 1,0000
LS MW (SE)	-1,97 (0,85)	-3,54 (0,82)	-3,55 (0,78)	Hedges' g		
95 %-KI	-3,649; -0,283	-5,156; -1,923	-5,079; -2,012	-0,35 [-0,741; 0,039] 0,0775	-0,34 [-0,731; 0,048] 0,0861	0,00 [-0,377; 0,377] 1,0000
CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.10 Veränderung der MAHMD zu Baseline

Tabelle 6-11: MAHMD

MAHMD – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	12,54 (6,22)	14,02 (6,41)	14,64 (6,33)	-		
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	-2,22 (7,69)	-3,20 (6,14)	-4,45 (4,62)	LS MD		
				-0,79 [-3,230; 1,644] 0,7234	-1,76 [-4,190; 0,672] 0,2046	-0,97 [-3,351; 1,418] 0,6051
				Hedges' g		
LS MW (SE)	-2,07 (0,94)	-2,86 (0,89)	-3,83 (0,85)	-0,14 [-0,528; 0,247] 0,4768	-0,35 [-0,743; 0,037] 0,0759	-0,23 [-0,607; 0,150] 0,2368
95 %-KI	-3,915; -0,219	-4,620; -1,099	-5,500; -2,152			
Änderung über 12 Wochen						
MW (SD)	-1,98 (5,76)	-3,64 (4,87)	-4,34 (4,02)	LS MD		
				-1,48 [-3,915; 0,959] 0,3268	-1,89 [-4,322; 0,540] 0,1604	-0,41 [-2,797; 1,971] 0,9120
				Hedges' g		
LS MW (SE)	-1,82 (0,94)	-3,30 (0,89)	-3,71 (0,85)	-0,31 [-0,699; 0,079] 0,1182	-0,48 [-0,868; -0,083] 0,0175	-0,16 [-0,533; 0,222] 0,4194
95 %-KI	-3,669; 0,026	-5,060; -1,539	-5,387; -2,039			
CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MAHMD = monthly acute headache medication days, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.11 Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation zu Baseline

Tabelle 6-12: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	6,62 (7,65)	8,98 (7,99)	7,98 (7,68)	-		
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	-0,85 (5,77)	-1,96 (4,76)	-2,79 (4,25)	LS MD		
				-0,44 [-2,242; 1,371] 0,8368	-1,63 [-3,423; 0,159] 0,0824	-1,20 [-2,964; 0,572] 0,2493
				Hedges' g		
LS MW (SE)	-0,95 (0,69)	-1,39 (0,66)	-2,59 (0,63)	Hedges' g		
95 %-KI	-2,315; 0,408	-2,689; -0,089	-3,823; -1,348	-0,21 [-0,597; 0,179] 0,2902	-0,38 [-0,773; 0,008] 0,0546	-0,18 [-0,561; 0,195] 0,3436
Änderung über 12 Wochen						
MW (SD)	-0,75 (4,31)	-2,50 (3,71)	-2,75 (3,94)	LS MD		
				-1,06 [-2,871; 0,742] 0,3478	-1,68 [-3,467; 0,115] 0,0721	-0,61 [-2,379; 1,157] 0,6937
				Hedges' g		
LS MW (SE)	-0,86 (0,69)	-1,93 (0,66)	-2,54 (0,63)	Hedges' g		
95 %-KI	-2,223; 0,501	-3,226; -0,625	-3,774; -1,299	-0,43 [-0,825; -0,042] 0,0299	-0,48 [-0,874; -0,089] 0,0161	-0,06 [-0,442; 0,312] 0,7361
CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = intention-to-treat Population a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.12 Rücklaufquote HIT-6

Tabelle 6-13: HIT-6 (Rücklaufquote)

HIT-6 – mITTa₁ (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	49	54	54
Baseline			
n (%)	49 (100)	54 (100)	54 (100)
Monat 3			
n (%)	48 (98)	51 (94)	51 (94)
CM = chronische Migräne, HIT = 6-Item Headache Impact Test, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]			

6.13 Veränderung im HIT-6 zu Baseline

Tabelle 6-14: HIT-6

HIT-6 – mITTa₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	62,98 (5,36)	64,87 (4,05)	64,78 (3,96)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-3,90 (5,46)	-5,85 (6,29)	-6,70 (6,74)	-1,00 [-3,756; 1,763] 0,6697	-1,99 [-4,759; 0,784] 0,2095	-0,99 [-3,685; 1,702] 0,6593
LS MW (SE)	-4,09 (1,12)	-5,09 (1,05)	-6,08 (0,99)	Hedges' g		
95 %-KI	-6,315; -1,872	-7,163; -3,016	-8,030; -4,131	-0,33 [-0,717; 0,062] 0,0993	-0,45 [-0,843; -0,059] 0,0241	-0,13 [-0,507; 0,248] 0,5016
CM = chronische Migräne, HIT = 6-Item Headache Impact Test, mITT = modified intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MD = Mittelwertdifferenz, MW = least square Mittelwert, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.14 HIT-6-Responder

Tabelle 6-15: HIT-6 Responder

HIT-6 Responder – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,34 [0,865; 2,067] 0,1911	1,58 [1,045; 2,378] 0,0301	1,18 [0,844; 1,645] 0,3345
				OR		
n (%)	49 (100)	54 (100)	54 (100)	1,70 [0,776; 3,725] 0,1846	2,48 [1,122; 5,486] 0,0248	1,46 [0,679; 3,134] 0,3326
Ja (%)	19 (39)	28 (52)	33 (61)			
Nein (%)	30 (61)	26 (48)	21 (39)			
				ARR		
				0,13 [-0,060; 0,321] 0,1790	0,22 [0,035; 0,412] 0,0202	0,09 [-0,094; 0,279] 0,3297
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, mITTa = modified intention-to-treat a, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

6.15 Rücklaufquote VAS des EQ-5D-5L

Tabelle 6-16: EQ-5D-5L VAS (Rücklaufquote)

EQ-5D-5L VAS – mITTa₁ (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	49	54	54
Baseline			
n (%)	49 (100)	54 (100)	54 (100)
Monat 3			
n (%)	48 (98)	51 (94)	51 (94)
CM = chronische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]			

6.16 Veränderung der VAS des EQ-5D-5L zu Baseline

Tabelle 6-17: VAS des EQ-5D-5L

VAS des EQ-5D-5L – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	74,65 (19,03)	71,57 (17,23)	70,83 (18,75)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	3,12 (17,33)	6,02 (15,23)	2,65 (17,09)	1,61 [-5,048; 8,268] 0,8350	-2,37 [-9,006; 4,269] 0,6758	-3,98 [-10,532; 2,574] 0,3245
LS MW (SE)	3,80 (2,65)	5,41 (2,54)	1,43 (2,40)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,436; 9,030	0,386; 10,428	-3,316; 6,172	0,18 [-0,210; 0,564] 0,3706	-0,03 [-0,414; 0,360] 0,8907	-0,21 [-0,585; 0,172] 0,2841
CM = chronische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.17 Rücklaufquote WPAI

Tabelle 6-18: WPAI (Absentismus) (Rücklaufquote)

WPAI (Absentismus) – mITTa₁ (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	49	54	54
Baseline			
n* (%)	42 (86)	36 (67)	42 (78)
Monat 3			
n (%)	40 (82)	33 (61)	37 (69)
<p>* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline CM = chronische Migräne, mITT = modified intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population in Arbeitsverhältnis, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>			

6.18 Veränderung zu Baseline im WPAI (Absentismus)

Tabelle 6-19: WPAI (Absentismus)

WPAI (Absentismus) – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n*	42	36	42	-		
MW (SD)	9,73 (19,15)	12,46 (22,95)	9,69 (18,81)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,81 (14,42)	-4,40 (13,65)	-3,74 (21,93)	-1,41 [-8,837; 6,014] 0,8938	-1,03 [-8,197; 6,128] 0,9373	0,38 [-7,119; 7,873] 0,9922
LS MW (SE)	-5,36 (3,12)	-6,77 (3,19)	-6,39 (2,74)	Hedges' g		
95 %-KI	-11,546; 0,830	-13,083; -0,456	-11,824; -0,960	-0,18 [-0,628; 0,264] 0,4233	-0,10 [-0,531; 0,325] 0,6370	0,04 [-0,410; 0,480] 0,8770
<p>* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline</p> <p>CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

Tabelle 6-20: WPAI (Präsentismus) (Rücklaufquote)

WPAI (Präsentismus) – mITTa₁ (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	49	54	54
Baseline			
n* (%)	41 (84)	35 (65)	41 (76)
Monat 3			
n (%)	39 (80)	32 (59)	36 (67)
<p>* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>			

6.19 Veränderung zu Baseline im WPAI (Präsentismus)

Tabelle 6-21: WPAI (Präsentismus)

WPAI (Präsentismus) – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n*	41	35	41	-		
MW (SD)	38,78 (25,12)	39,71 (25,38)	40,49 (23,76)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-7,56 (21,07)	-12,29 (22,50)	-11,22 (27,22)	-5,18 [-16,212; 5,845] 0,5059	-2,30 [-12,904; 8,309] 0,8644	2,89 [-8,199; 13,970] 0,8103
LS MW (SE)	-9,53 (4,87)	-14,71 (4,94)	-11,83 (4,33)	Hedges' g		
95 %-KI	-19,179; 0,123	-24,495; -4,927	-20,407; -3,243	-0,22 [-0,668; 0,237] 0,3508	-0,15 [-0,582; 0,285] 0,5007	0,04 [-0,409; 0,493] 0,8549
<p>* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline</p> <p>CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

Tabelle 6-22: WPAI (Gesamteinschränkung) (Rücklaufquote)

WPAI (Gesamteinschränkung) – mITT_{a1} (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	49	54	54
Baseline			
n* (%)	41 (84)	35 (65)	41 (76)
Monat 3			
n (%)	39 (80)	32 (59)	36 (67)
<p>* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline CM = chronische Migräne, mITT_a = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>			

6.20 Veränderung zu Baseline im WPAI (Gesamteinschränkung)

Tabelle 6-23: WPAI (Gesamteinschränkung)

WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	41	35	41	-		
MW (SD)	42,15 (26,77)	43,72 (27,84)	43,63 (25,43)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-8,23 (22,54)	-13,81 (24,73)	-11,09 (29,51)	-5,79 [-18,002; 6,429] 0,5005	-1,59 [-13,331; 10,150] 0,9445	4,20 [-8,070; 16,463] 0,6959
LS MW (SE)	-10,30 (5,39)	-16,09 (5,46)	-11,89 (4,80)	Hedges' g		
95 %-KI	-20,987; 0,378	-26,902; -5,280	-21,405; -2,385	-0,23 [-0,687; 0,218] 0,3103	-0,11 [-0,541; 0,325] 0,6254	0,10 [-0,353; 0,550] 0,6698
* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

Tabelle 6-24: WPAI (Aktivitätseinschränkung) (Rücklaufquote)

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa₁ (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	49	54	54
Baseline			
n (%)	49 (100)	54 (100)	54 (100)
Monat 3			
n (%)	48 (98)	51 (94)	51 (94)
CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]			

6.21 Veränderung zu Baseline im WPAI (Aktivitätseinschränkung)

Tabelle 6-25: WPAI (Aktivitätseinschränkung)

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	41,22 (25,38)	44,44 (26,68)	47,04 (22,71)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-7,55 (25,46)	-11,11 (30,45)	-14,26 (30,75)	-2,20 [-13,235; 8,841] 0,8850	-2,12 [-13,163; 8,926] 0,8927	0,08 [-10,822; 10,978] 0,9998
LS MW (SE)	-10,63 (4,43)	-12,83 (4,23)	-12,75 (3,98)	Hedges' g		
95 %-KI	-19,373; -1,886	-21,188; -4,464	-20,620; -4,876	-0,13 [-0,512; 0,262] 0,5256	-0,23 [-0,623; 0,153] 0,2356	-0,10 [-0,480; 0,275] 0,5956
CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.22 Rücklaufquote MSQoL

Tabelle 6-26: MSQoL (Rücklaufquote)

MSQoL – mITTa₁ (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	49	54	54
Baseline			
n (%)	49 (100)	54 (100)	54 (100)
Monat 3			
n (%)	48 (98)	51 (94)	51 (94)
CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]			

6.23 Veränderung im MSQoL zu Baseline

Tabelle 6-27: MSQoL (Emotionale Verfassung)

MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITT ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	62,59 (26,69)	56,54 (26,31)	55,80 (27,17)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	17,28 (25,02)	23,33 (23,66)	22,72 (23,90)	2,69 [-5,739; 11,109] 0,7331	1,09 [-7,327; 9,500] 0,9502	-1,60 [-9,864; 6,667] 0,8918
LS MW (SE)	20,30 (3,18)	22,98 (3,04)	21,38 (2,90)	Hedges' g		
95 %-KI	14,024; 26,568	16,984; 28,977	15,660; 27,105	0,25 [-0,141; 0,635] 0,2125	0,22 [-0,167; 0,609] 0,2643	-0,03 [-0,403; 0,352] 0,8947
CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITT = modified intention-to-treat, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

Tabelle 6-28: MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTa						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa	mtl. + zVTa	mtl. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa	vs. P + zVTa	vs. P + zVTa	vs. vj. + zVTa
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	53,06 (19,85)	48,25 (16,52)	46,56 (19,18)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	12,01 (18,56)	21,01 (19,99)	22,59 (20,84)	6,61 [-1,087; 14,304] 0,1084	7,34 [-0,397; 15,080] 0,0671	0,73 [-6,838; 8,304] 0,9717
LS MW (SE)	12,71 (2,97)	19,32 (2,81)	20,05 (2,66)	Hedges' g		
95 %-KI	6,857; 18,567	13,775; 24,866	14,803; 25,305	0,46 [0,070; 0,854] 0,0208	0,53 [0,137; 0,924] 0,0082	0,08 [-0,301; 0,454] 0,6898
CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

Tabelle 6-29: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTa						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa	mtl. + zVTa	mtl. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa	vs. P + zVTa	vs. P + zVTa	vs. vj. + zVTa
N	49	54	54	-		
Baseline						
n	49	54	54	-		
MW (SD)	70,71 (21,11)	66,11 (22,23)	63,24 (24,50)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	11,22 (18,94)	17,13 (21,38)	20,37 (21,97)	2,99 [-3,824; 9,811] 0,5554	4,73 [-2,114; 11,581] 0,2350	1,74 [-4,978; 8,458] 0,8144
LS MW (SE)	13,64 (2,62)	16,63 (2,49)	18,37 (2,36)	Hedges' g		
95 %-KI	8,478; 18,794	11,717; 21,542	13,708; 23,030	0,29 [-0,099; 0,678] 0,1443	0,44 [0,050; 0,833] 0,0272	0,15 [-0,229; 0,526] 0,4413
CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.24 MSQoL-Responder

Tabelle 6-30: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte)

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte) – mITTa						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,03 [0,760; 1,392] 0,8560	1,09 [0,813; 1,458] 0,5675	1,06 [0,802; 1,398] 0,6872
				OR		
n (%)	49 (100)	54 (100)	54 (100)	1,08 [0,485; 2,389] 0,8559	1,27 [0,565; 2,837] 0,5656	1,18 [0,534; 2,594] 0,6871
Ja (%)	30 (61)	34 (63)	36 (67)			
Nein (%)	19 (39)	20 (37)	18 (33)			
				ARR		
				0,02 [-0,170; 0,205] 0,8559	0,05 [-0,131; 0,240] 0,5653	0,04 [-0,143; 0,217] 0,6867
ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

Tabelle 6-31: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte)

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte) – mITT₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,03 [0,760; 1,392] 0,8560	1,09 [0,813; 1,458] 0,5675	1,06 [0,802; 1,398] 0,6872
				OR		
n (%)	49 (100)	54 (100)	54 (100)	1,08 [0,485; 2,389] 0,8559	1,27 [0,565; 2,837] 0,5656	1,18 [0,534; 2,594] 0,6871
Ja (%)	30 (61)	34 (63)	36 (67)			
Nein (%)	19 (39)	20 (37)	18 (33)			
				ARR		
				0,02 [-0,170; 0,205] 0,8559	0,05 [-0,131; 0,240] 0,5653	0,04 [-0,143; 0,217] 0,6867
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, mITT = modified intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

Tabelle 6-32: MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte)

MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) – mITT_{a1}						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,11 [0,850; 1,438] 0,4526	1,13 [0,876; 1,468] 0,3385	1,03 [0,816; 1,289] 0,8282
				OR		
n (%)	49 (100)	54 (100)	54 (100)	1,38 [0,598; 3,190] 0,4495	1,52 [0,651; 3,539] 0,3339	1,10 [0,469; 2,575] 0,8281
Ja (%)	32 (65)	39 (72)	40 (74)			
Nein (%)	17 (35)	15 (28)	14 (26)			
				ARR		
				0,07 [-0,110; 0,248] 0,4488	0,09 [-0,090; 0,265] 0,3323	0,02 [-0,149; 0,186] 0,8281
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITT_a = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

Tabelle 6-33: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte)

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,03 [0,825; 1,295] 0,7750	1,03 [0,825; 1,295] 0,7750	1,00 [0,809; 1,237] 1,0000
				OR		
n (%)	49 (100)	54 (100)	54 (100)	1,14 [0,468; 2,772] 0,7745	1,14 [0,468; 2,772] 0,7745	1,00 [0,414; 2,416] 1,0000
Ja (%)	36 (73)	41 (76)	41 (76)			
Nein (%)	13 (27)	13 (24)	13 (24)			
				ARR		
				0,02 [-0,144; 0,193] 0,7747	0,02 [-0,144; 0,193] 0,7747	0,00 [-0,161; 0,161] 1,0000
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

Tabelle 6-34: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 7,9$ Punkte)

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 7,9$ Punkte) – mITTa₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
In Monat 3						
				RR		
				0,97 [0,707; 1,325] 0,8386	1,06 [0,787; 1,425] 0,7070	1,09 [0,814; 1,470] 0,5527
				OR		
n (%)	49 (100)	54 (100)	54 (100)	0,92 [0,418; 2,031] 0,8388	1,17 [0,524; 2,600] 0,7062	1,27 [0,581; 2,760] 0,5522
Ja (%)	30 (61)	32 (59)	35 (65)			
Nein (%)	19 (39)	22 (41)	19 (35)			
				ARR		
				-0,02 [-0,209; 0,170] 0,8387	0,04 [-0,151; 0,223] 0,7062	0,06 [-0,127; 0,238] 0,5513
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

6.25 Überlebensrate

Tabelle 6-35: Überlebensrate

Überlebensrate – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Überlebensrate						
n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	RR		
				0,91 [0,018; 44,915] 0,9614	0,91 [0,018; 44,915] 0,9614	1,00 [0,020; 49,497] 1,0000
				OR		
				0,91 [0,018; 46,644] 0,9618	0,91 [0,018; 46,644] 0,9618	1,00 [0,019; 51,309] 1,0000
				ARR		
				0 [-0,037; 0,037] 1,0000	0 [-0,037; 0,037] 1,0000	0 [-0,035; 0,035] 1,0000
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

6.26 UEs

Tabelle 6-36: UEs

UEs – mITTa1						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE						
n (%)	35 (71)	40 (74)	35 (65)	RR		
				1,04 [0,818; 1,315] 0,7638	0,91 [0,696; 1,182] 0,4716	0,88 [0,680; 1,126] 0,2991
				OR		
				1,14 [0,479; 2,724] 0,7632	0,74 [0,320; 1,697] 0,4731	0,64 [0,282; 1,473] 0,2977
				ARR		
				0,03 [-0,146; 0,199] 0,7634	-0,07 [-0,246; 0,113] 0,4702	-0,09 [-0,265; 0,080] 0,2938
Anzahl der Patienten mit milden UEs						
n (%)	30 (61)	38 (70)	32 (59)	RR		
				1,15 [0,867; 1,524] 0,3335	0,97 [0,707; 1,325] 0,8386	0,84 [0,636; 1,115] 0,2304
				OR		
				1,50 [0,663; 3,413] 0,3288	0,92 [0,418; 2,031] 0,8388	0,61 [0,276; 1,359] 0,2281
				ARR		
				0,09 [-0,091; 0,274] 0,3270	-0,02 [-0,209; 0,170] 0,8387	-0,11 [-0,290; 0,068] 0,2235
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs						
n (%)	15 (31)	13 (24)	17 (31)	RR		

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

UEs – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
				0,79 [0,417; 1,483] 0,4577	1,03 [0,578; 1,831] 0,9242	1,31 [0,706; 2,421] 0,3932
				OR		
				0,72 [0,301; 1,717] 0,4572	1,04 [0,451; 2,403] 0,9242	1,45 [0,621; 3,383] 0,3912
				ARR		
				-0,07 [-0,238; 0,107] 0,4568	0,01 [-0,170; 0,188] 0,9241	0,07 [-0,094; 0,242] 0,3885
Anzahl der Patienten mit schweren UEs						
				RR		
				0,45 [0,087; 2,369] 0,3486	0,10 [0,006; 1,827] 0,1207	0,20 [0,010; 4,070] 0,2951
				OR		
n (%)	4 (8)	2 (4)	0 (0)	0,43 [0,076; 2,474] 0,3464	0,09 [0,005; 1,769] 0,1139	0,19 [0,009; 4,109] 0,2915
				ARR		
				-0,04 [-0,136; 0,047] 0,3407	-0,08 [-0,165; 0,002] 0,0545	-0,04 [-0,098; 0,023] 0,2302
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

6.27 UEs von besonderem Interesse

Tabelle 6-37: UEs von besonderem Interesse

UEs von besonderem Interesse – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse						
n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	RR		
				0,91 [0,018; 44,915] 0,9614	4,54 [0,223; 92,304] 0,3248	5,00 [0,246; 101,748] 0,2951
				OR		
				0,91 [0,018; 46,644] 0,9618	4,71 [0,221; 100,654] 0,3208	5,19 [0,243; 110,692] 0,2915
				ARR		
				0,00 [-0,037; 0,037] 1,0000	0,04 [-0,025; 0,099] 0,2384	0,04 [-0,023; 0,098] 0,2302
ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.28 UEs gemäß Systemorganklassen

Tabelle 6-38: UEs gemäß Systemorganklassen

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	13 (27)	11 (20)	16 (30)	RR		
				0,77 [0,380; 1,552] 0,4618	1,12 [0,600; 2,079] 0,7275	1,45 [0,745; 2,839] 0,2720
				OR		
				0,71 [0,283; 1,772] 0,4612	1,17 [0,492; 2,761] 0,7270	1,65 [0,681; 3,980] 0,2687
				ARR		
				-0,06 [-0,225; 0,102] 0,4610	0,03 [-0,143; 0,205] 0,7263	0,09 [-0,070; 0,255] 0,2638
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
n (%)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	RR		
				0,30 [0,013; 7,261] 0,4611	0,91 [0,058; 14,119] 0,9447	3,00 [0,125; 72,033] 0,4981
				OR		
				0,30 [0,012; 7,453] 0,4600	0,91 [0,055; 14,881] 0,9447	3,06 [0,122; 76,699] 0,4969
				ARR		
				-0,02 [-0,074; 0,033] 0,4549	0,00 [-0,055; 0,052] 0,9448	0,02 [-0,031; 0,068] 0,4663
Psychiatrische Erkrankungen						
n (%)	1 (2)	3 (6)	1 (2)	RR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
				2,72 [0,293; 25,314] 0,3787	0,91 [0,058; 14,119] 0,9447	0,33 [0,036; 3,105] 0,3346
				OR		
				2,82 [0,284; 28,085] 0,3758	0,91 [0,055; 14,881] 0,9447	0,32 [0,032; 3,185] 0,3316
				ARR		
				0,04 [-0,038; 0,108] 0,3440	0,00 [-0,055; 0,052] 0,9448	-0,04 [-0,108; 0,034] 0,3058
Erkrankungen des Nervensystems						
				RR		
				3,63 [0,420; 31,376] 0,2414	1,81 [0,170; 19,396] 0,6220	0,50 [0,096; 2,616] 0,4117
				OR		
n (%)	1 (2)	4 (7)	2 (4)	3,84 [0,414; 35,598] 0,2363	1,85 [0,162; 21,019] 0,6213	0,48 [0,084; 2,742] 0,4097
				ARR		
				0,05 [-0,027; 0,134] 0,1902	0,02 [-0,047; 0,081] 0,6109	-0,04 [-0,123; 0,049] 0,3993
Augenerkrankungen						
				RR		
n (%)	0 (0)	0 (0)	4 (7)	0,91 [0,018; 44,915] 0,9614	8,17 [0,451; 148,011] 0,1551	9,00 [0,496; 163,162] 0,1372
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
				0,91 [0,018; 46,644] 0,9618	8,82 [0,463; 168,199] 0,1477	9,71 [0,510; 184,965] 0,1305
				ARR		
				0,00 [-0,037; 0,037] 1,0000	0,07 [-0,003; 0,152] 0,0611	0,07 [-0,003; 0,151] 0,0582
Herzerkrankungen						
				RR		
				0,3 [0,013; 7,261] 0,4611	0,3 [0,013; 7,261] 0,4611	1,0 [0,020; 49,497] 1,0000
				OR		
n (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0,3 [0,012; 7,453] 0,4600	0,3 [0,012; 7,453] 0,4600	1,0 [0,019; 51,309] 1,0000
				ARR		
				-0,02 [-0,074; 0,033] 0,4549	-0,02 [-0,074; 0,033] 0,4549	0,00 [-0,035; 0,035] 1,0000
Gefäßerkrankungen						
				RR		
				0,91 [0,058; 14,119] 0,9447	1,81 [0,170; 19,396] 0,6220	2,00 [0,187; 21,408] 0,5666
				OR		
n (%)	1 (2)	1 (2)	2 (4)	0,91 [0,055; 14,881] 0,9447	1,85 [0,162; 21,019] 0,6213	2,04 [0,179; 23,172] 0,5658
				ARR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
				0,00 [-0,055; 0,052] 0,9448	0,02 [-0,047; 0,081] 0,6109	0,02 [-0,043; 0,080] 0,5576
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
n (%)	2 (4)	1 (2)	3 (6)	RR		
				0,45 [0,042; 4,849] 0,5132	1,36 [0,237; 7,808] 0,7294	3,00 [0,322; 27,942] 0,3346
				OR		
				0,44 [0,039; 5,048] 0,5123	1,38 [0,221; 8,640] 0,7291	3,12 [0,314; 30,959] 0,3316
				ARR		
				-0,02 [-0,088; 0,044] 0,5082	0,01 [-0,068; 0,097] 0,7261	0,04 [-0,034; 0,108] 0,3058
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
n (%)	3 (6)	2 (4)	2 (4)	RR		
				0,6 [0,105; 3,470] 0,5728	0,6 [0,105; 3,470] 0,5728	1,0 [0,146; 6,844] 1,0000
				OR		
				0,59 [0,094; 3,686] 0,5722	0,59 [0,094; 3,686] 0,5722	1,00 [0,136; 7,369] 1,0000
				ARR		
				-0,02 [-0,108; 0,060] 0,5722	-0,02 [-0,108; 0,060] 0,5722	0,00 [-0,071; 0,071] 1,0000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
n (%)	2 (4)	3 (6)	2 (4)	RR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
				1,36 [0,237; 7,808] 0,7294	0,91 [0,133; 6,198] 0,9210	0,67 [0,116; 3,832] 0,6496
				OR		
				1,38 [0,221; 8,640] 0,7291	0,90 [0,122; 6,674] 0,9211	0,65 [0,105; 4,078] 0,6491
				ARR		
				0,01 [-0,068; 0,097] 0,7261	0,00 [-0,079; 0,071] 0,9212	-0,02 [-0,098; 0,061] 0,6467
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
				RR		
				1,81 [0,348; 9,476] 0,4797	1,81 [0,348; 9,476] 0,4797	1,00 [0,264; 3,795] 1,0000
				OR		
n (%)	2 (4)	4 (7)	4 (7)	1,88 [0,329; 10,748] 0,4779	1,88 [0,329; 10,748] 0,4779	1,00 [0,237; 4,222] 1,0000
				ARR		
				0,03 [-0,056; 0,122] 0,4647	0,03 [-0,056; 0,122] 0,4647	0,00 [-0,099; 0,099] 1,0000
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
				RR		
n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0,91 [0,018; 44,915] 0,9614	2,72 [0,114; 65,351] 0,5364	3,00 [0,125; 72,033] 0,4981
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
				0,91 [0,018; 46,644] 0,9618	2,78 [0,110; 69,740] 0,5348	3,06 [0,122; 76,699] 0,4969
				ARR		
				0,00 [-0,037; 0,037] 1,0000	0,02 [-0,033; 0,070] 0,4777	0,02 [-0,031; 0,068] 0,4663
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
				RR		
				0,45 [0,042; 4,849] 0,5132	0,18 [0,009; 3,692] 0,2670	0,33 [0,014; 8,004] 0,4981
				OR		
n (%)	2 (4)	1 (2)	0 (0)	0,44 [0,039; 5,048] 0,5123	0,17 [0,008; 3,722] 0,2634	0,33 [0,013; 8,212] 0,4969
				ARR		
				-0,02 [-0,088; 0,044] 0,5082	-0,04 [-0,106; 0,025] 0,2213	-0,02 [-0,068; 0,031] 0,4663
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
				RR		
				1,24 [0,837; 1,830] 0,2861	0,66 [0,394; 1,104] 0,1137	0,53 [0,332; 0,858] 0,0095
				OR		
n (%)	22 (45)	30 (56)	16 (30)	1,53 [0,705; 3,339] 0,2809	0,52 [0,230; 1,163] 0,1107	0,34 [0,152; 0,745] 0,0072
				ARR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
				0,11 [-0,086; 0,299] 0,2772	-0,15 [-0,338; 0,032] 0,1058	-0,26 [-0,439; -0,079] 0,0048
Untersuchungen						
n (%)	2 (4)	6 (11)	4 (7)	RR		
				2,72 [0,576; 12,863] 0,2062	1,81 [0,348; 9,476] 0,4797	0,67 [0,199; 2,230] 0,5105
				OR		
				2,94 [0,564; 15,297] 0,2006	1,88 [0,329; 10,748] 0,4779	0,64 [0,170; 2,409] 0,5094
				ARR		
				0,07 [-0,030; 0,171] 0,1703	0,03 [-0,056; 0,122] 0,4647	-0,04 [-0,146; 0,072] 0,5059
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
n (%)	6 (12)	1 (2)	4 (7)	RR		
				0,15 [0,019; 1,212] 0,0753	0,60 [0,181; 2,018] 0,4135	4,00 [0,462; 34,636] 0,2081
				OR		
				0,14 [0,016; 1,167] 0,0688	0,57 [0,152; 2,166] 0,4121	4,24 [0,458; 39,239] 0,2032
				ARR		
				-0,10 [-0,203; -0,005] 0,0388	-0,05 [-0,164; 0,067] 0,4111	0,06 [-0,023; 0,134] 0,1658

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

6.29 Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Tabelle 6-39: Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte						
n (%)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	RR		
				2,72 [0,114; 65,351] 0,5364	2,72 [0,114; 65,351] 0,5364	1,00 [0,064; 15,581] 1,0000
				OR		
				2,78 [0,110; 69,740] 0,5348	2,78 [0,110; 69,740] 0,5348	1,00 [0,061; 16,409] 1,0000
				ARR		
				0,02 [-0,033; 0,070] 0,4777	0,02 [-0,033; 0,070] 0,4777	0,00 [-0,051; 0,051] 1,0000
ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

6.30 SUEs

Tabelle 6-40: SUEs

SUEs – mITTa ₁						
HALO (CM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	49	54	54	-		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE						
n (%)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	RR		
				0,45 [0,042; 4,849] 0,5132	0,45 [0,042; 4,849] 0,5132	1,00 [0,064; 15,581] 1,0000
				OR		
				0,44 [0,039; 5,048] 0,5123	0,44 [0,039; 5,048] 0,5123	1,00 [0,061; 16,409] 1,0000
				ARR		
				-0,02 [-0,088; 0,044] 0,5082	-0,02 [-0,088; 0,044] 0,5082	0,00 [-0,051; 0,051] 1,0000
ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7 Anhang: Einzelergebnisse der mITTa₁-Population der Studie HALO (EM)

7.1 Rücklaufquote Tagebucheinträge

Tabelle 7-1: Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote)

Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote) – mITTa₁			
HALO (EM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	45	35	41
Baseline			
n (%)	45 (100)	35 (100)	41 (100)
Monat 3			
n (%)	40 (89)	34 (97)	37 (90)
12 Wochen			
n (%)	44 (98)	35 (100)	41 (100)
EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie			
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]			

7.2 Veränderung der MMD zu Baseline

Tabelle 7-2: MMD

MMD – mITTa						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	9,05 (2,58)	8,93 (2,79)	9,10 (2,75)	-		
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	-1,87 (4,04)	-3,92 (4,47)	-3,49 (4,25)	LS MD		
				-2,04 [-4,043; -0,044] 0,0440	-1,67 [-3,583; 0,251] 0,1025	0,38 [-1,664; 2,419] 0,9002
				Hedges' g		
LS MW (SE)	-1,99 (0,73)	-4,04 (0,78)	-3,66 (0,73)	-0,48 [-0,928; -0,031] 0,0360	-0,39 [-0,815; 0,040] 0,0754	0,10 [-0,354; 0,549] 0,6711
95 %-KI	-3,432; -0,557	-5,586; -2,489	-5,110; -2,211			
Änderung über 12 Wochen						
MW (SD)	-1,54 (3,18)	-3,65 (3,53)	-3,44 (3,62)	LS MD		
				-2,10 [-4,105; -0,105] 0,0365	-1,95 [-3,864; -0,029] 0,0457	0,16 [-1,883; 2,200] 0,9816
				Hedges' g		
LS MW (SE)	-1,66 (0,73)	-3,77 (0,78)	-3,61 (0,73)	-0,63 [-1,079; -0,173] 0,0067	-0,55 [-0,986; -0,123] 0,0118	0,06 [-0,393; 0,509] 0,8008
95 %-KI	-3,099; -0,224	-5,315; -2,218	-5,058; -2,158			
EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MMD = monthly migraine days, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.3 MMD-Responder

Tabelle 7-3: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der durchschnittlichen MMD

Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITT_a						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 11 (24) 34 (76)	35 (100) 20 (57) 15 (43)	41 (100) 21 (51) 20 (49)	RR		
				2,34 [1,298; 4,210] 0,0047	2,10 [1,157; 3,796] 0,0147	0,90 [0,592; 1,356] 0,6046
				OR		
				4,12 [1,587; 10,700] 0,0036	3,25 [1,300; 8,103] 0,0117	0,79 [0,318; 1,951] 0,6058
				ARR		
				0,33 [0,120; 0,533] 0,0019	0,27 [0,070; 0,466] 0,0080	-0,06 [-0,283; 0,165] 0,6047
Über 12 Wochen						
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 7 (16) 38 (84)	35 (100) 17 (49) 18 (51)	41 (100) 20 (49) 21 (51)	RR		
				3,12 [1,458; 6,686] 0,0034	3,14 [1,482; 6,636] 0,0028	1,00 [0,632; 1,596] 0,9855
				OR		
				5,13 [1,806; 14,559] 0,0021	5,17 [1,879; 14,228] 0,0015	1,01 [0,409; 2,486] 0,9855
				ARR		
				0,33 [0,134; 0,527] 0,0010	0,33 [0,146; 0,518] 0,0005	0,00 [-0,223; 0,228] 0,9855
ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, mITT _a = modified intention-to-treat a, KI = Konfidenzintervall, MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie						
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.4 Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat zu Baseline

Tabelle 7-4: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	8,33 (2,98)	8,65 (2,60)	8,59 (3,07)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,32 (3,00)	-3,97 (4,46)	-2,96 (3,91)	-2,50 [-4,412; -0,588] 0,0065	-1,53 [-3,366; 0,301] 0,1212	0,97 [-0,983; 2,919] 0,4709
LS MW (SE)	-1,62 (0,69)	-4,13 (0,74)	-3,16 (0,70)	Hedges' g		
95 %-KI	-2,990; -0,260	-5,592; -2,658	-4,536; -1,779	-0,71 [-1,164; -0,252] 0,0023	-0,47 [-0,899; -0,040] 0,0321	0,24 [-0,213; 0,692] 0,2995
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,21 (2,69)	-3,69 (3,52)	-2,90 (3,65)	-2,33 [-4,246; -0,422] 0,0122	-1,58 [-3,416; 0,250] 0,1055	0,75 [-1,200; 2,702] 0,6349
LS MW (SE)	-1,52 (0,69)	-3,85 (0,74)	-3,10 (0,70)	Hedges' g		
95 %-KI	-2,884; -0,153	-5,319; -2,385	-4,480; -1,723	-0,80 [-1,257; -0,338] 0,0007	-0,53 [-0,957; -0,095] 0,0167	0,22 [-0,235; 0,670] 0,3455
EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, Mittelwert, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.5 Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat zu Baseline

Tabelle 7-5: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTa						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	61,65 (38,54)	60,88 (31,86)	60,23 (36,64)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-10,79 (27,73)	-31,82 (38,35)	-19,88 (45,33)	-21,41 [-39,294; -3,525] 0,0144	-10,31 [-27,461; 6,841] 0,3320	11,10 [-7,153; 29,351] 0,3237
LS MW (SE)	-11,63 (6,50)	-33,04 (6,99)	-21,94 (6,57)	Hedges' g		
95 %-KI	-24,484; 1,232	-46,853; -19,218	-34,930; -8,943	-0,64 [-1,088; -0,182] 0,0060	-0,24 [-0,667; 0,182] 0,2634	0,28 [-0,174; 0,733] 0,2267
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-8,06 (24,30)	-29,02 (32,59)	-20,52 (43,79)	-21,34 [-39,225; -3,456] 0,0147	-13,69 [-30,837; 3,465] 0,1455	7,66 [-10,597; 25,907] 0,5829
LS MW (SE)	-8,90 (6,50)	-30,24 (6,99)	-22,58 (6,57)	Hedges' g		
95 %-KI	-21,754; 3,962	-44,054; -16,419	-35,575; -9,588	-0,74 [-1,193; -0,279] 0,0016	-0,35 [-0,780; 0,073] 0,1047	0,22 [-0,237; 0,668] 0,3506
EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie						
Statistische Auswertung basierend auf MMRM.						
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.6 Veränderung der MHD zu Baseline

Tabelle 7-6: MHD

MHD – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	7,33 (3,13)	7,30 (2,54)	7,33 (3,08)	-		
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	-1,50 (2,96)	-3,43 (3,79)	-2,67 (3,83)	LS MD		
				-1,93 [-3,642; -0,214] 0,0232	-1,17 [-2,817; 0,470] 0,2125	0,75 [-0,994; 2,503] 0,5649
				Hedges' g		
LS MW (SE)	-1,66 (0,62)	-3,58 (0,67)	-2,83 (0,63)	-0,57 [-1,022; -0,120] 0,0131	-0,34 [-0,767; 0,086] 0,1172	0,20 [-0,255; 0,650] 0,3923
95 %-KI	-2,886; -0,427	-4,904; -2,265	-4,070; -1,590			
Änderung über 12 Wochen						
MW (SD)	-1,26 (2,47)	-3,36 (3,03)	-2,85 (3,36)	LS MD		
				-2,11 [-3,820; -0,393] 0,0115	-1,60 [-3,241; 0,046] 0,0587	0,51 [-1,240; 2,257] 0,7708
				Hedges' g		
LS MW (SE)	-1,41 (0,62)	-3,51 (0,67)	-3,01 (0,63)	-0,76 [-1,220; -0,304 0,0011	-0,54 [-0,969; -0,107] 0,0144	0,16 [-0,295; 0,609] 0,4954
95 %-KI	-2,638; -0,179	-4,834; -2,196	-4,246; -1,766			
EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, mITTa = modified intention-to-treat a, MD = Mittelwertdifferenz, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.7 MHD-Responder

Tabelle 7-7: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD

Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-	-	-
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 14 (31) 31 (69)	35 (100) 21 (60) 14 (40)	41 (100) 22 (54) 19 (46)	RR		
				1,93 [1,156; 3,218] 0,0119	1,72 [1,026; 2,900] 0,0398	0,89 [0,604; 1,324] 0,5770
				OR		
				3,32 [1,317; 8,376] 0,0110	2,56 [1,063; 6,184] 0,0361	0,77 [0,310; 1,924] 0,5785
				ARR		
				0,29 [-0,078; 0,500] 0,0074	0,23 [-0,022; 0,429] 0,0302	-0,06 [-0,286; 0,159] 0,5769
Über 12 Wochen						
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 8 (18) 37 (82)	35 (100) 20 (57) 15 (43)	41 (100) 21 (51) 20 (49)	RR		
				3,21 [1,611; 6,413] 0,0009	2,88 [1,437; 5,777] 0,0029	0,90 [0,592; 1,356] 0,6046
				OR		
				6,17 [2,233; 17,032] 0,0004	4,86 [1,824; 12,930] 0,0016	0,79 [0,318; 1,951] 0,6058
				ARR		
				0,39 [-0,195; 0,592] 0,0001	0,33 [-0,145; 0,524] 0,0005	-0,06 [-0,283; 0,165] 0,6047

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD – mITTa₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-	-	-

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]

7.8 Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat zu Baseline

Tabelle 7-8: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – mITTa						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	36,37 (32,73)	34,95 (24,89)	31,22 (21,99)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-9,81 (20,84)	-19,83 (26,23)	-8,53 (30,23)	-10,90 [-22,566; 0,764] 0,0724	-1,23 [-12,444; 9,988] 0,9638	9,67 [-2,237; 21,583] 0,1361
LS MW (SE)	-9,43 (4,19)	-20,33 (4,51)	-10,66 (4,25)	Hedges' g		
95 %-KI	-17,708; -1,147	-29,245; -11,413	-19,062; -2,249	-0,43 [-0,872; 0,022] 0,0622	0,05 [-0,374; 0,473] 0,8195	0,39 [-0,063; 0,849] 0,0909
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-7,02 (17,43)	-19,04 (22,49)	-10,19 (26,95)	-12,91 [-24,579; -1,250] 0,0260	-5,69 [-16,903; 5,529] 0,4557	7,23 [-4,683; 19,138] 0,3255
LS MW (SE)	-6,63 (4,19)	-19,54 (4,51)	-12,32 (4,25)	Hedges' g		
95 %-KI	-14,910; 1,651	-28,460; -10,628	-20,723; -3,910	-0,60 [-1,053; -0,149] 0,0091	-0,14 [-0,563; 0,284] 0,5178	0,35 [-0,104; 0,805] 0,1309
EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, mITTa = modified intention-to-treat a, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie						
Statistische Auswertung basierend auf MMRM.						
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.9 Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie zu Baseline

Tabelle 7-9: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	4,69 (3,42)	4,44 (3,72)	3,94 (3,80)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,05 (2,88)	-1,95 (3,34)	-1,32 (3,41)	-0,93 [-2,409; 0,552] 0,3015	-0,45 [-1,879; 0,970] 0,7309	0,47 [-1,038; 1,985] 0,7394
LS MW (SE)	-1,20 (0,54)	-2,13 (0,58)	-1,65 (0,55)	Hedges' g		
95 %-KI	-2,258; -0,135	-3,271; -0,980	-2,738; -0,565	-0,29 [-0,733; 0,156] 0,2028	-0,09 [-0,508; 0,338] 0,6935	0,18 [-0,267; 0,637] 0,4235
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,02 (2,25)	-1,85 (3,01)	-1,34 (2,69)	-0,87 [-2,346; 0,615] 0,3524	-0,50 [-1,926; 0,923] 0,6833	0,36 [-1,148; 1,876] 0,8366
LS MW (SE)	-1,16 (0,54)	-2,03 (0,58)	-1,66 (0,55)	Hedges' g		
95 %-KI	-2,223; -0,100	-3,173; -0,882	-2,750; -0,576	-0,32 [-0,760; 0,129] 0,1648	-0,13 [-0,552; 0,295] 0,5524	0,18 [-0,274; 0,630] 0,4411
EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie						
Statistische Auswertung basierend auf MMRM.						
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

Tabelle 7-10: Tage mit Photophobie oder Phonophobie

Tage mit Photophobie oder Phonophobie – mITTa						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	5,59 (3,48)	6,58 (4,36)	5,00 (4,20)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,26 (2,71)	-2,76 (4,24)	-1,88 (3,59)	-1,15 [-2,805; 0,505] 0,2305	-0,81 [-2,398; 0,770] 0,4460	0,34 [-1,362; 2,034] 0,8866
LS MW (SE)	-1,53 (0,60)	-2,68 (0,64)	-2,35 (0,61)	Hedges' g		
95 %-KI	-2,716; -0,352	-3,949; -1,419	-3,551; -1,145	-0,43 [-0,876; 0,018] 0,0598	-0,19 [-0,619; 0,230] 0,3689	0,22 [-0,229; 0,676] 0,3336
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,03 (2,38)	-2,39 (3,48)	-1,83 (3,15)	-1,01 [-2,661; 0,649] 0,3240	-0,99 [-2,573; 0,595] 0,3051	0,02 [-1,681; 1,715] 0,9997
LS MW (SE)	-1,31 (0,60)	-2,31 (0,64)	-2,30 (0,61)	Hedges' g		
95 %-KI	-2,49; -0,127	-3,58; -1,050	-3,50; -1,095	-0,46 [-0,910; -0,015] 0,0429	-0,29 [-0,711; 0,140] 0,1878	0,17 [-0,284; 0,620] 0,4671
EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie						
Statistische Auswertung basierend auf MMRM.						
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.10 Veränderung MAHMD zu Baseline

Tabelle 7-11: MAHMD

MAHMD – mITTa₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	8,17 (2,81)	7,60 (3,27)	7,41 (3,40)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,99 (2,62)	-3,57 (4,15)	-2,60 (3,60)	-1,81 [-3,440; -0,178] 0,0257	-0,94 [-2,511; 0,626] 0,3325	0,87 [-0,793; 2,525] 0,4346
LS MW (SE)	-1,83 (0,59)	-3,64 (0,63)	-2,77 (0,59)	Hedges' g		
95 %-KI	-2,996; -0,659	-4,883; -2,390	-3,941; -1,599	-0,46 [-0,912; -0,016] 0,0423	-0,19 [-0,618; 0,231] 0,3714	0,25 [-0,204; 0,701] 0,2820
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,87 (2,29)	-3,36 (3,27)	-3,04 (3,20)	-1,71 [-3,340; -0,078] 0,0376	-1,50 [-3,066; 0,071] 0,0647	0,21 [-1,447; 1,871] 0,9511
LS MW (SE)	-1,71 (0,59)	-3,42 (0,63)	-3,21 (0,59)	Hedges' g		
95 %-KI	-2,881; -0,544	-4,669; -2,176	-4,381; -2,039	-0,53 [-0,984; -0,085] 0,0198	-0,42 [-0,848; 0,008] 0,0545	0,10 [-0,353; 0,549] 0,6704
EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MAHMD = monthly acute headache medication days, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.11 Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation zu Baseline

Tabelle 7-12: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	4,13 (3,93)	4,60 (3,41)	4,59 (3,90)	-		
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	-0,48 (1,97)	-2,62 (3,58)	-2,15 (2,75)	LS MD		
				-1,95 [-3,206; -0,696] 0,0009	-1,53 [-2,735; -0,328] 0,0085	0,42 [-0,860; 1,700] 0,7186
				Hedges' g		
LS MW (SE)	-0,50 (0,46)	-2,45 (0,49)	-2,03 (0,46)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,399; 0,403	-3,418; -1,479	-2,940; -1,118	-0,76 [-1,218; -0,302] 0,0011	-0,70 [-1,134; -0,261] 0,0017	0,15 [-0,304; 0,599] 0,5228
Änderung über 12 Wochen						
MW (SD)	-0,67 (1,67)	-2,59 (3,12)	-2,17 (2,72)	LS MD		
				-1,74 [-2,990; -0,480] 0,0037	-1,36 [-2,566; -0,159] 0,0221	0,37 [-0,907; 1,653] 0,7704
				Hedges' g		
LS MW (SE)	-0,68 (0,46)	-2,42 (0,49)	-2,04 (0,46)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,583; 0,220	-3,386; -1,447	-2,955; -1,133	-0,79 [-1,248; -0,329] 0,0008	-0,67 [-1,101; -0,231] 0,0027	0,14 [-0,309; 0,594] 0,5354
EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie						
Statistische Auswertung basierend auf MMRM.						
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.12 Rücklaufquote MIDAS

Tabelle 7-13: MIDAS (Rücklaufquote)

MIDAS – mITTa₁ (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	45	35	41
Baseline			
n (%)	45 (100)	35 (100)	41 (100)
Monat 3			
n (%)	40 (89)	33 (94)	37 (90)
EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]			

7.13 Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) zu Baseline

Tabelle 7-14: MIDAS (Gesamtscore)

MIDAS (Gesamtscore) – mITTa						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	41,38 (27,70)	40,03 (27,40)	37,61 (27,93)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-18,42 (21,01)	-24,77 (27,56)	-22,22 (27,03)	-6,60 [-16,279; 3,075] 0,2413	-5,97 [-15,262; 3,328] 0,2834	0,64 [-9,250; 10,521] 0,9873
LS MW (SE)	-18,66 (3,65)	-25,26 (3,89)	-24,63 (3,66)	Hedges' g		
95 %-KI	-25,885; -11,435	-32,968; -17,556	-31,870; -17,383	-0,26 [-0,705; 0,183] 0,2487	-0,16 [-0,580; 0,267] 0,4693	0,09 [-0,359; 0,544] 0,6878
EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, mITTa = modified intention-to-treat a, MD = Mittelwertdifferenz, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie						
Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.						
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.14 Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) zu Baseline

Tabelle 7-15: MIDAS (Grad der Behinderung)

MIDAS (Grad der Behinderung) – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	3,69 (0,79)	3,60 (0,69)	3,49 (0,98)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,73 (1,07)	-1,26 (1,31)	-1,24 (1,30)	-0,52 [-1,155; 0,110] 0,1267	-0,59 [-1,195; 0,022] 0,0613	-0,06 [-0,710; 0,581] 0,9696
LS MW (SE)	-0,61 (0,24)	-1,13 (0,25)	-1,20 (0,24)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,080; -0,139	-1,634; -0,629	-1,671; -0,721	-0,44 [-0,892; 0,003] 0,0514	-0,43 [-0,855; 0,002] 0,0509	0,02 [-0,436; 0,466] 0,9474
EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie						
Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.						
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.15 Rücklaufquote VAS des EQ-5D-5L

Tabelle 7-16: VAS des EQ-5D-5L (Rücklaufquote)

VAS des EQ-5D-5L – mITTa₁ (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	45	35	41
Baseline			
n (%)	45 (100)	35 (100)	41 (100)
Monat 3			
n (%)	40 (89)	33 (94)	37 (90)
EM = episodische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]			

7.16 Veränderung der VAS des EQ-5D-5L zu Baseline

Tabelle 7-17: VAS des EQ-5D-5L

VAS des EQ-5D-5L – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	74,76 (16,51)	74,09 (19,73)	79,80 (14,24)	-		
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	5,27 (17,10)	8,09 (12,18)	3,61 (11,96)	LS MD		
				2,00 [-3,698; 7,707] 0,6823	1,08 [-4,441; 6,599] 0,8881	-0,93 [-6,807; 4,957] 0,9260
				Hedges' g		
LS MW (SE)	2,46 (2,17)	4,46 (2,32)	3,54 (2,15)	0,18 [-0,258; 0,627] 0,4145	-0,11 [-0,534; 0,313] 0,6088	-0,37 [-0,823; 0,087] 0,1133
95 %-KI	-1,829; 6,750	-0,122; 9,051	-0,727; 7,807			
EM = episodische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQoL-5 Dimension-5 response level version, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie						
Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.						
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.17 Rücklaufquote WPAI

Tabelle 7-18: WPAI (Absentismus) (Rücklaufquote)

WPAI (Absentismus) – mITTa₁ (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	45	35	41
Baseline			
n* (%)	38 (84)	31 (89)	24 (59)
Monat 3			
n (%)	35 (78)	26 (74)	21 (51)
<p>* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>			

7.18 Veränderung zu Baseline im WPAI (Absentismus)

Tabelle 7-19: WPAI (Absentismus)

WPAI (Absentismus) – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n*	38	31	24	-		
MW (SD)	8,96 (17,93)	6,39 (11,85)	4,78 (8,14)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,51 (26,34)	0,15 (20,82)	-2,27 (6,58)	-0,38 [-10,896; 10,142] 0,9960	-3,62 [-15,126; 7,891] 0,7346	-3,24 [-15,187; 8,706] 0,7946
LS MW (SE)	-2,75 (4,00)	-3,13 (4,28)	-6,37 (4,38)	Hedges' g		
95 %-KI	-10,701; 5,200	-11,639; 5,384	-15,085; 2,349	0,07 [-0,406; 0,543] 0,7778	-0,04 [-0,547; 0,475] 0,8914	-0,15 [-0,680; 0,387] 0,5898
<p>* berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline</p> <p>EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

Tabelle 7-20: WPAI (Präsentismus) (Rücklaufquote)

WPAI (Präsentismus) – mITTa₁ (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	45	35	41
Baseline			
n* (%)	38 (84)	31 (89)	24 (59)
Monat 3			
n (%)	34 (76)	25 (71)	21 (51)
<p>* berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>			

7.19 Veränderung zu Baseline im WPAI (Präsentismus)

Tabelle 7-21: WPAI (Präsentismus)

WPAI (Präsentismus) – mITTa₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n*	38	31	24	-		
MW (SD)	35,26 (25,55)	36,13 (22,46)	27,92 (20,64)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-5,00 (28,07)	-14,19 (22,77)	-13,75 (25,16)	-8,34 [-19,846; 3,159] 0,1999	-13,87 [-26,447; -1,286] 0,0272	-5,52 [-18,695; 7,650] 0,5789
LS MW (SE)	-2,21 (4,36)	-10,56 (4,71)	-16,08 (4,81)	Hedges' g		
95 %-KI	-10,877; 6,455	-19,917; -1,193	-25,643; -6,513	-0,35 [-0,830; 0,126] 0,1494	-0,32 [-0,834; 0,194] 0,2225	0,02 [-0,515; 0,551] 0,9466
<p>* berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, mITTa = modified intention-to-treat a, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

Tabelle 7-22: WPAI (Gesamteinschränkung) (Rücklaufquote)

WPAI (Gesamteinschränkung) – mITT_{a1} (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	45	35	41
Baseline			
n* (%)	38 (84)	31 (89)	24 (59)
Monat 3			
n (%)	34 (76)	25 (71)	21 (51)
<p>* berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline EM = episodische Migräne, mITT_a = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>			

7.20 Veränderung zu Baseline im WPAI (Gesamteinschränkung)

Tabelle 7-23: WPAI (Gesamteinschränkung)

WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n*	38	31	24	-		
MW (SD)	40,49 (27,38)	39,80 (23,59)	30,37 (22,48)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-8,93 (30,87)	-15,49 (22,78)	-14,35 (25,61)	-6,87 [-19,059; 5,315] 0,3746	-12,35 [-25,762; 1,062] 0,0776	-5,48 [-19,475; 8,519] 0,6208
LS MW (SE)	-5,97 (4,64)	-12,84 (5,00)	-18,32 (5,10)	Hedges' g		
95 %-KI	-15,192; 3,250	-22,775; -2,910	-28,464; -8,177	-0,24 [-0,712; 0,241] 0,3323	-0,18 [-0,697; 0,327] 0,4795	0,05 [-0,486; 0,580] 0,8636
* berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie						

Tabelle 7-24: WPAI (Aktivitätseinschränkung) (Rücklaufquote)

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITT_a (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	45	35	41
Baseline			
n (%)	45 (100)	35 (100)	41 (100)
Monat 3			
n (%)	40 (89)	33 (94)	37 (90)
EM = episodische Migräne, mITT _a = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]			

7.21 Veränderung zu Baseline im WPAI (Aktivitätseinschränkung)

Tabelle 7-25: WPAI (Aktivitätseinschränkung)

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	41,33 (26,08)	40,29 (21,35)	33,90 (22,68)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-7,56 (32,76)	-16,86 (22,46)	-9,27 (26,78)	-9,09 [-21,836; 3,665] 0,2126	-5,80 [-18,141; 6,542] 0,5062	3,29 [-9,806; 16,377] 0,8225
LS MW (SE)	-4,81 (4,82)	-13,89 (5,13)	-10,61 (4,82)	Hedges' g		
95 %-KI	-14,346; 4,733	-24,053; -3,730	-20,156; -1,056	-0,32 [-0,765; 0,124] 0,1576	-0,06 [-0,480; 0,367] 0,7940	0,30 [-0,152; 0,756] 0,1923
EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.22 Rücklaufquote MSQoL

Tabelle 7-26: MSQoL (Rücklaufquote)

MSQoL – mITTa₁ (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	Behandlungsgruppen		
	P + zVTa	Fremanezumab	
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa
N	45	35	41
Baseline			
n (%)	45 (100)	35 (100)	41 (100)
Monat 3			
n (%)	40 (89)	33 (94)	37 (90)
EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]			

7.23 Veränderung im MSQoL zu Baseline

Tabelle 7-27: MSQoL (Emotionale Verfassung)

MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	60,59 (28,77)	65,71 (21,52)	59,02 (27,63)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	19,26 (23,06)	23,05 (23,56)	28,62 (24,55)	6,20 [-3,479; 15,884] 0,2867	7,86 [-1,402; 17,124] 0,1138	1,66 [-8,239; 11,556] 0,9172
LS MW (SE)	18,99 (3,47)	25,19 (3,74)	26,85 (3,51)	Hedges' g		
95 %-KI	12,136; 25,844	17,799; 32,587	19,920; 33,782	0,16 [-0,281; 0,604] 0,4751	0,39 [-0,037; 0,817] 0,0736	0,23 [-0,224; 0,681] 0,3218
EM = episodische Migräne, mITT = modified intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie						
Statistische Auswertung basierend auf MMRM.						
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

Tabelle 7-28: MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTa						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	54,48 (18,22)	56,73 (14,80)	55,12 (20,60)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	16,95 (20,52)	23,51 (23,03)	24,88 (23,89)	8,04 [-1,322; 17,399] 0,1081	8,51 [-0,457; 17,481] 0,0669	0,47 [-9,077; 10,023] 0,9925
LS MW (SE)	14,03 (3,36)	22,07 (3,61)	22,54 (3,39)	Hedges' g		
95 %-KI	7,395; 20,663	14,930; 29,205	15,836; 29,245	0,30 [-0,144; 0,744] 0,1856	0,35 [-0,072; 0,781] 0,1037	0,06 [-0,393; 0,509] 0,8020
EM = episodische Migräne, mITT = modified intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

Tabelle 7-29: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITT_a						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa	mtl. + zVTa	mtl. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa	vs. P + zVTa	vs. P + zVTa	vs. vj. + zVTa
N	45	35	41	-		
Baseline						
n	45	35	41	-		
MW (SD)	69,33 (22,43)	73,00 (13,78)	69,27 (21,61)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	14,22 (22,13)	17,71 (15,59)	19,27 (22,32)	5,88 [-1,971; 13,734] 0,1827	4,81 [-2,700; 12,330] 0,2869	-1,07 [-9,080; 6,946] 0,9469
LS MW (SE)	12,95 (2,80)	18,83 (3,02)	17,76 (2,84)	Hedges' g		
95 %-KI	7,412; 18,485	12,875; 24,786	12,164; 23,363	0,18 [-0,266; 0,619] 0,4337	0,23 [-0,199; 0,650] 0,2984	0,08 [-0,372; 0,530] 0,7311
EM = episodische Migräne, mITT = modified intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.24 MSQoL-Responder

Tabelle 7-30: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte)

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte) – mITT_a						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
In Monat 3						
				RR		
				0,99 [0,676; 1,447] 0,9546	1,14 [0,817; 1,590] 0,4414	1,15 [0,803; 1,655] 0,4421
				OR		
n (%)	45 (100)	35 (100)	41 (100)	0,97 [0,399; 2,381] 0,9546	1,41 [0,587; 3,383] 0,4424	1,45 [0,571; 3,666] 0,4366
Ja (%)	26 (58)	20 (57)	27 (66)			
Nein (%)	19 (42)	15 (43)	14 (34)			
				ARR		
				-0,01 [-0,225; 0,212] 0,9546	0,08 [-0,124; 0,285] 0,4393	0,09 [-0,132; 0,306] 0,4356
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITT_a = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

Tabelle 7-31: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte)

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte) – mITT_a						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
In Monat 3						
				RR		
				0,99 [0,676; 1,447] 0,9546	1,14 [0,817; 1,590] 0,4414	1,15 [0,803; 1,655] 0,4421
				OR		
n (%)	45 (100)	35 (100)	41 (100)	0,97 [0,399; 2,381] 0,9546	1,41 [0,587; 3,383] 0,4424	1,45 [0,571; 3,666] 0,4366
Ja (%)	26 (58)	20 (57)	27 (66)			
Nein (%)	19 (42)	15 (43)	14 (34)			
				ARR		
				-0,01 [-0,225; 0,212] 0,9546	0,08 [-0,124; 0,285] 0,4393	0,09 [-0,132; 0,306] 0,4356
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITT_a = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

Tabelle 7-32: MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte)

MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) – mITTa₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-	-	-
In Monat 3						
				RR		
				1,11 [0,820; 1,499] 0,5038	1,21 [0,924; 1,588] 0,1660	1,09 [0,838; 1,424] 0,5122
				OR		
n (%)	45 (100)	35 (100)	41 (100)	1,38 [0,531; 3,581] 0,5089	1,96 [0,752; 5,118] 0,1684	1,42 [0,502; 4,030] 0,5074
Ja (%)	29 (64)	25 (71)	32 (78)			
Nein (%)	16 (36)	10 (29)	9 (22)			
				ARR		
				0,07 [-0,135; 0,275] 0,5040	0,14 [-0,053; 0,325] 0,1577	0,07 [-0,130; 0,262] 0,5082
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

Tabelle 7-33: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte)

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,24 [0,910; 1,685] 0,1742	1,18 [0,865; 1,606] 0,2971	0,95 [0,722; 1,256] 0,7287
				OR		
n (%)	45 (100)	35 (100)	41 (100)	1,93 [0,734; 5,053] 0,1829	1,61 [0,656; 3,959] 0,2985	0,84 [0,304; 2,305] 0,7300
Ja (%)	27 (60)	26 (74)	29 (71)			
Nein (%)	18 (40)	9 (26)	12 (29)			
				ARR		
				0,14 [-0,061; 0,346] 0,1691	0,11 [-0,092; 0,307] 0,2922	-0,04 [-0,236; 0,165] 0,7288
ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

Tabelle 7-34: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 7,9$ Punkte)

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 7,9$ Punkte) – mITTa₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,34 [0,949; 1,890] 0,0964	1,23 [0,869; 1,754] 0,2391	0,92 [0,680; 1,250] 0,6005
				OR		
n (%)	45 (100)	35 (100)	41 (100)	2,19 [0,856; 5,592] 0,1021	1,69 [0,706; 4,034] 0,2393	0,77 [0,290; 2,049] 0,6026
Ja (%)	24 (53)	25 (71)	27 (66)			
Nein (%)	21 (47)	10 (29)	14 (34)			
				ARR		
				0,18 [-0,028; 0,390] 0,0896	0,13 [-0,081; 0,331] 0,2329	-0,06 [-0,264; 0,153] 0,6002
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

7.25 Überlebensrate

Tabelle 7-35: Überlebensrate

Überlebensrate – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Überlebensrate						
n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	RR		
				1,28 [0,026; 63,020] 0,9006	1,10 [0,022; 54,017] 0,9631	0,86 [0,017; 42,017] 0,9374
				OR		
				1,28 [0,025; 66,195] 0,9019	1,10 [0,021; 56,512] 0,9635	0,86 [0,017; 44,225] 0,9382
				ARR		
				0 [-0,049; 0,049] 1	0 [-0,044; 0,044] 1	0 [-0,050; 0,050] 1
ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.26 UEs

Tabelle 7-36: UEs

UEs – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE						
n (%)	29 (64)	21 (60)	28 (68)	RR		
				0,93 [0,658; 1,317] 0,6863	1,06 [0,784; 1,432] 0,7057	1,14 [0,809; 1,602] 0,4576
				OR		
				0,83 [0,333; 2,058] 0,6839	1,19 [0,484; 2,915] 0,7063	1,44 [0,559; 3,688] 0,4523
				ARR		
				-0,04 [-0,259; 0,170] 0,6843	0,04 [-0,161; 0,238] 0,7056	0,08 [-0,133; 0,299] 0,4516
Anzahl der Patienten mit milden UEs						
n (%)	25 (56)	19 (54)	26 (63)	RR		
				0,98 [0,654; 1,459] 0,9100	1,14 [0,805; 1,619] 0,4585	1,17 [0,797; 1,713] 0,4260
				OR		
				0,95 [0,391; 2,308] 0,9098	1,39 [0,583; 3,296] 0,4593	1,46 [0,582; 3,662] 0,4203
				ARR		
				-0,01 [-0,233; 0,207] 0,9098	0,08 [-0,128; 0,286] 0,4566	0,09 [-0,130; 0,313] 0,4188
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs						
n (%)	12 (27)	8 (23)	14 (34)	RR		

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

UEs – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
				0,86 [0,394; 1,866] 0,6977	1,28 [0,672; 2,440] 0,4522	1,49 [0,711; 3,139] 0,2893
				OR		
				0,81 [0,291; 2,280] 0,6965	1,43 [0,566; 3,591] 0,4515	1,75 [0,631; 4,850] 0,2819
				ARR		
				-0,04 [-0,228; 0,152] 0,6941	0,07 [-0,120; 0,269] 0,4506	0,11 [-0,088; 0,314] 0,2711
Anzahl der Patienten mit schweren UEs						
				RR		
				0,43 [0,047; 3,945] 0,4544	0,37 [0,040; 3,380] 0,3754	0,85 [0,055; 13,153] 0,9097
				OR		
				0,41 [0,041; 4,140] 0,4511	0,35 [0,035; 3,506] 0,3719	0,85 [0,051; 14,108] 0,9097
				ARR		
				-0,04 [-0,130; 0,053] 0,4141	-0,04 [-0,129; 0,045] 0,3400	0,00 [-0,077; 0,068] 0,9102
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

7.27 UEs von besonderem Interesse

Tabelle 7-37: UEs von besonderem Interesse

UEs von besonderem Interesse – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse						
n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	RR		
				1,28 [0,026; 63,020] 0,9006	1,10 [0,022; 54,017] 0,9631	0,86 [0,017; 42,017] 0,9374
				OR		
				1,28 [0,025; 66,195] 0,9019	1,10 [0,021; 56,512] 0,9635	0,86 [0,017; 44,225] 0,9382
				ARR		
				0 [-0,049; 0,049] 1	0 [-0,044; 0,044] 1	0 [-0,050; 0,050] 1
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

7.28 UEs gemäß Systemorganklassen

Tabelle 7-38: UEs gemäß Systemorganklassen

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	11 (24)	8 (23)	10 (24)	RR		
				0,94 [0,422; 2,074] 0,8688	1,00 [0,474; 2,101] 0,9953	1,07 [0,473; 2,406] 0,8756
				OR		
				0,92 [0,323; 2,595] 0,8686	1,00 [0,372; 2,670] 0,9953	1,09 [0,376; 3,153] 0,8755
				ARR		
				-0,02 [-0,203; 0,172] 0,8681	0,00 [-0,182; 0,181] 0,9953	0,02 [-0,176; 0,207] 0,8752
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
n (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	RR		
				0,43 [0,018; 10,175] 0,5991	0,37 [0,015; 8,725] 0,5341	0,86 [0,017; 42,017] 0,9374
				OR		
				0,42 [0,017; 10,572] 0,5965	0,36 [0,014; 9,022] 0,5322	0,86 [0,017; 44,225] 0,9382
				ARR		
				-0,02 [-0,086; 0,042] 0,4962	-0,02 [-0,083; 0,039] 0,4746	0,00 [-0,050; 0,050] 1,0000
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
n (%)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	RR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
				0,26 [0,013; 5,172] 0,3745	0,22 [0,011; 4,436] 0,3226	0,86 [0,017; 42,017] 0,9374
				OR		
				0,25 [0,011; 5,272] 0,3691	0,21 [0,010; 4,498] 0,3179	0,86 [0,017; 44,225] 0,9382
				ARR		
				-0,04 [-0,120; 0,031] 0,2508	-0,04 [-0,118; 0,029] 0,2345	0,00 [-0,050; 0,050] 1,0000
Erkrankungen des Immunsystems						
				RR		
				0,43 [0,018; 10,175] 0,5991	0,37 [0,015; 8,725] 0,5341	0,86 [0,017; 42,017] 0,9374
				OR		
n (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0,42 [0,017; 10,572] 0,5965	0,36 [0,014; 9,022] 0,5322	0,86 [0,017; 44,225] 0,9382
				ARR		
				-0,02 [-0,086; 0,042] 0,4962	-0,02 [-0,083; 0,039] 0,4746	0,00 [-0,050; 0,050] 1,0000
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
				RR		
n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1,28 [0,026; 63,020] 0,9006	3,29 [0,138; 78,529] 0,4620	2,57 [0,108; 61,041] 0,5600
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
				1,28 [0,025; 66,195] 0,9019	3,37 [0,134; 85,074] 0,4607	2,63 [0,104; 66,621] 0,5577
				ARR		
				0,00 [-0,049; 0,049] 1,0000	0,02 [-0,039; 0,088] 0,4524	0,02 [-0,044; 0,092] 0,4815
Psychiatrische Erkrankungen						
				RR		
				3,85 [0,161; 91,575] 0,4051	5,48 [0,271; 110,889] 0,2674	1,71 [0,162; 18,041] 0,6565
				OR		
n (%)	0 (0)	1 (3)	2 (5)	3,96 [0,156; 100,124] 0,4041	5,76 [0,268; 123,592] 0,2631	1,74 [0,151; 20,087] 0,6557
				ARR		
				0,03 [-0,043; 0,100] 0,4356	0,05 [-0,029; 0,126] 0,2178	0,02 [-0,066; 0,106] 0,6451
Erkrankungen des Nervensystems						
				RR		
				0,18 [0,010; 3,431] 0,2562	1,10 [0,235; 5,137] 0,9059	5,99 [0,320; 112,041] 0,2311
				OR		
n (%)	3 (7)	0 (0)	3 (7)	0,17 [0,009; 3,423] 0,2481	1,11 [0,210; 5,809] 0,9059	6,45 [0,322; 129,394] 0,2228
				ARR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
				-0,07 [-0,152; 0,019] 0,1270	0,01 [-0,102; 0,115] 0,9060	0,07 [-0,019; 0,165] 0,1187
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
n (%)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	RR		
				3,85 [0,161; 91,575] 0,4051	1,10 [0,022; 54,017] 0,9631	0,29 [0,012; 6,782] 0,4377
				OR		
				3,96 [0,156; 100,124] 0,4041	1,10 [0,021; 56,512] 0,9635	0,28 [0,011; 7,021] 0,4365
				ARR		
				0,03 [-0,043; 0,100] 0,4356	0,00 [-0,044; 0,044] 1,0000	-0,03 [-0,102; 0,044] 0,4433
Herzerkrankungen						
n (%)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	RR		
				0,43 [0,018; 10,175] 0,5991	1,10 [0,071; 16,986] 0,9469	2,57 [0,108; 61,041] 0,5600
				OR		
				0,42 [0,017; 10,572] 0,5965	1,10 [0,067; 18,174] 0,9469	2,63 [0,104; 66,621] 0,5577
				ARR		
				-0,02 [-0,086; 0,042] 0,4962	0,00 [-0,062; 0,066] 0,9470	0,02 [-0,044; 0,092] 0,4815
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
n (%)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	RR		

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
				1,29 [0,083; 19,840] 0,8571	0,37 [0,015; 8,725] 0,5341	0,29 [0,012; 6,782] 0,4377
				OR		
				1,29 [0,078; 21,446] 0,8572	0,36 [0,014; 9,022] 0,5322	0,28 [0,011; 7,021] 0,4365
				ARR		
				0,01 [-0,064; 0,076] 0,8589	-0,02 [-0,083; 0,039] 0,4746	-0,03 [-0,102; 0,044] 0,4433
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
				RR		
				1,29 [0,276; 5,986] 0,7488	0,37 [0,040; 3,380] 0,3754	0,28 [0,031; 2,614] 0,2667
				OR		
n (%)	3 (7)	3 (9)	1 (2)	1,31 [0,248; 6,938] 0,7489	0,35 [0,035; 3,506] 0,3719	0,27 [0,026; 2,688] 0,2622
				ARR		
				0,02 [-0,099; 0,137] 0,7516	-0,04 [-0,129; 0,045] 0,3400	-0,06 [-0,165; 0,043] 0,2481
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
				RR		
n (%)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0,18 [0,010; 3,431] 0,2562	0,16 [0,008; 2,943] 0,2154	0,86 [0,017; 42,017] 0,9374
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
				0,17 [0,009; 3,423] 0,2481	0,15 [0,007; 2,921] 0,2083	0,86 [0,017; 44,225] 0,9382
				ARR		
				-0,07 [-0,152; 0,019] 0,1270	-0,07 [-0,150; 0,017] 0,1169	0,00 [-0,050; 0,050] 1,0000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
				RR		
				1,29 [0,083; 19,840] 0,8571	5,49 [0,669; 45,035] 0,1129	4,27 [0,523; 34,825] 0,1754
				OR		
n (%)	1 (2)	1 (3)	5 (12)	1,29 [0,078; 21,446] 0,8572	6,11 [0,683; 54,700] 0,1055	4,72 [0,524; 42,516] 0,1662
				ARR		
				0,01 [-0,064; 0,076] 0,8589	0,10 [-0,009; 0,209] 0,0730	0,09 [-0,021; 0,208] 0,1095
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
				RR		
				1,28 [0,026; 63,020] 0,9006	3,29 [0,138; 78,529] 0,4620	2,57 [0,108; 61,041] 0,5600
				OR		
n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1,28 [0,025; 66,195] 0,9019	3,37 [0,134; 85,074] 0,4607	2,63 [0,104; 66,621] 0,5577
				ARR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
				0,00 [-0,049; 0,049] 1,0000	0,02 [-0,039; 0,088] 0,4524	0,02 [-0,044; 0,092] 0,4815
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						
n (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	RR		
				0,43 [0,018; 10,175] 0,5991	0,37 [0,015; 8,725] 0,5341	0,86 [0,017; 42,017] 0,9374
				OR		
				0,42 [0,017; 10,572] 0,5965	0,36 [0,014; 9,022] 0,5322	0,86 [0,017; 44,225] 0,9382
				ARR		
				-0,02 [-0,086; 0,042] 0,4962	-0,02 [-0,083; 0,039] 0,4746	0,00 [-0,050; 0,050] 1,0000
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
n (%)	0 (0)	1 (3)	1 (2)	RR		
				3,85 [0,161; 91,575] 0,4051	3,29 [0,138; 78,529] 0,4620	0,85 [0,055; 13,153] 0,9097
				OR		
				3,96 [0,156; 100,124] 0,4041	3,37 [0,134; 85,074] 0,4607	0,85 [0,051; 14,108] 0,9097
				ARR		
				0,03 [-0,043; 0,100] 0,4356	0,02 [-0,039; 0,088] 0,4524	0,00 [-0,077; 0,068] 0,9102
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
n (%)	19 (42)	15 (43)	18 (44)	RR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
				1,02 [0,608; 1,695] 0,9545	1,04 [0,639; 1,691] 0,8750	1,02 [0,612; 1,716] 0,9270
				OR		
				1,03 [0,420; 2,508] 0,9546	1,07 [0,456; 2,517] 0,8751	1,04 [0,420; 2,593] 0,9270
				ARR		
				0,01 [-0,212; 0,225] 0,9546	0,02 [-0,193; 0,226] 0,8751	0,01 [-0,213; 0,234] 0,9270
Untersuchungen						
				RR		
				0,86 [0,151; 4,853] 0,8617	1,46 [0,348; 6,151] 0,6032	1,71 [0,332; 8,769] 0,5217
				OR		
n (%)	3 (7)	2 (6)	4 (10)	0,85 [0,134; 5,377] 0,8615	1,51 [0,318; 7,208] 0,6028	1,78 [0,307; 10,379] 0,5195
				ARR		
				-0,01 [-0,115; 0,096] 0,8601	0,03 [-0,086; 0,147] 0,6031	0,04 [-0,079; 0,159] 0,5056
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
				RR		
n (%)	1 (2)	2 (6)	2 (5)	2,57 [0,243; 27,219] 0,4327	2,20 [0,207; 23,315] 0,5143	0,85 [0,127; 5,750] 0,8708
				OR		

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
				2,67 [0,232; 30,672] 0,4313	2,26 [0,197; 25,858] 0,5131	0,85 [0,113; 6,341] 0,8709
				ARR		
				0,03 [-0,053; 0,123] 0,4374	0,03 [-0,052; 0,105] 0,5086	-0,01 [-0,110; 0,093] 0,8715
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]</p>						

7.29 Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Tabelle 7-39: Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte						
n (%)	2 (4)	1 (3)	1 (2)	RR		
				0,64 [0,061; 6,805] 0,7136	0,55 [0,052; 5,829] 0,6187	0,85 [0,055; 13,153] 0,9097
				OR		
				0,63 [0,055; 7,271] 0,7130	0,54 [0,047; 6,159] 0,6178	0,85 [0,051; 14,108] 0,9097
				ARR		
				-0,02 [-0,098; 0,066] 0,7033	-0,02 [-0,097; 0,056] 0,6075	0,00 [-0,077; 0,068] 0,9102
ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

7.30 SUEs

Tabelle 7-40:SUEs

SUEs – mITTa ₁						
HALO (EM)	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	P + zVTa	Fremanezumab		vj. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. P + zVTa	mtl. + zVTa vs. vj. + zVTa
		vj. + zVTa	mtl. + zVTa			
N	45	35	41	-		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE						
n (%)	3 (7)	0 (0)	1 (2)	RR		
				0,18 [0,010; 3,431] 0,2562	0,37 [0,040; 3,380] 0,3754	2,57 [0,108; 61,041] 0,5600
				OR		
				0,17 [0,009; 3,423] 0,2481	0,35 [0,035; 3,506] 0,3719	2,63 [0,104; 66,621] 0,5577
				ARR		
				-0,07 [-0,152; 0,019] 0,1270	-0,04 [-0,129; 0,045] 0,3400	0,02 [-0,044; 0,092] 0,4815
ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [3]						

8 Anhang: Meta-Analysen ohne statistische Signifikanz oder klinische Relevanz

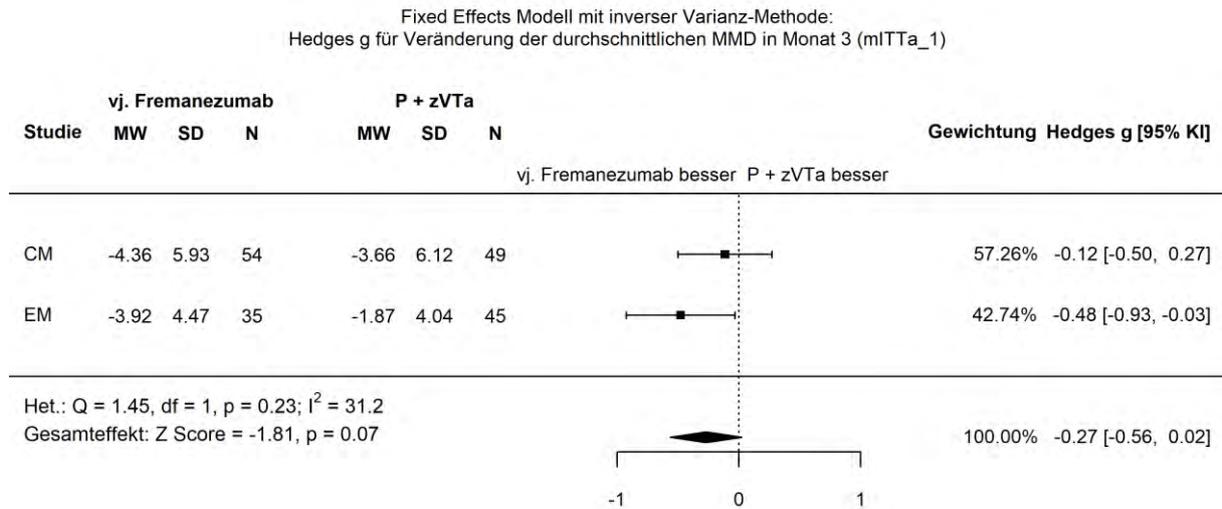


Abbildung 8-1: Veränderungen der durchschnittlichen MMD in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

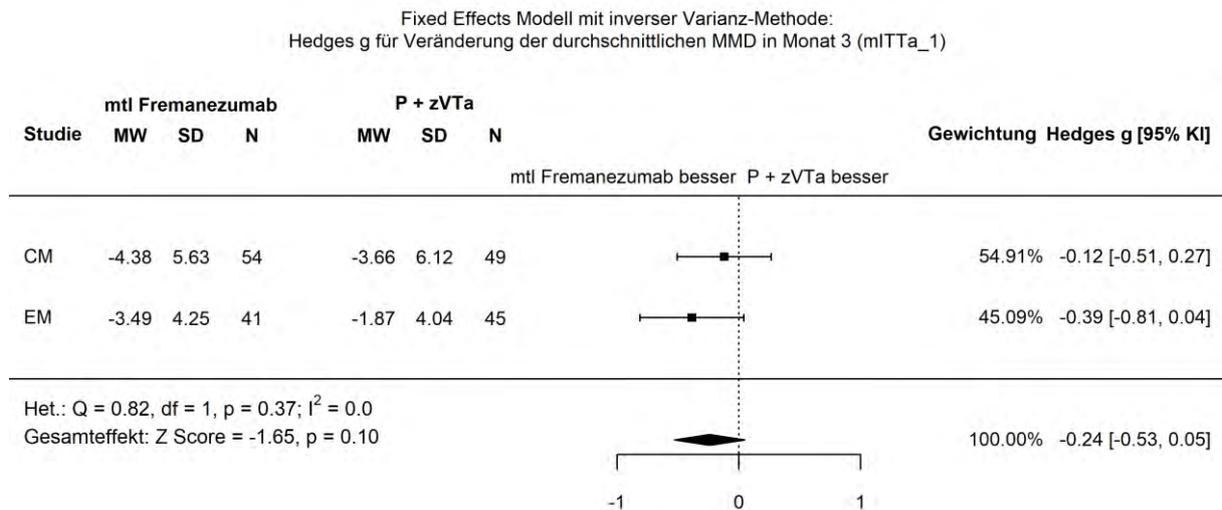


Abbildung 8-2: Veränderungen der durchschnittlichen MMD in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

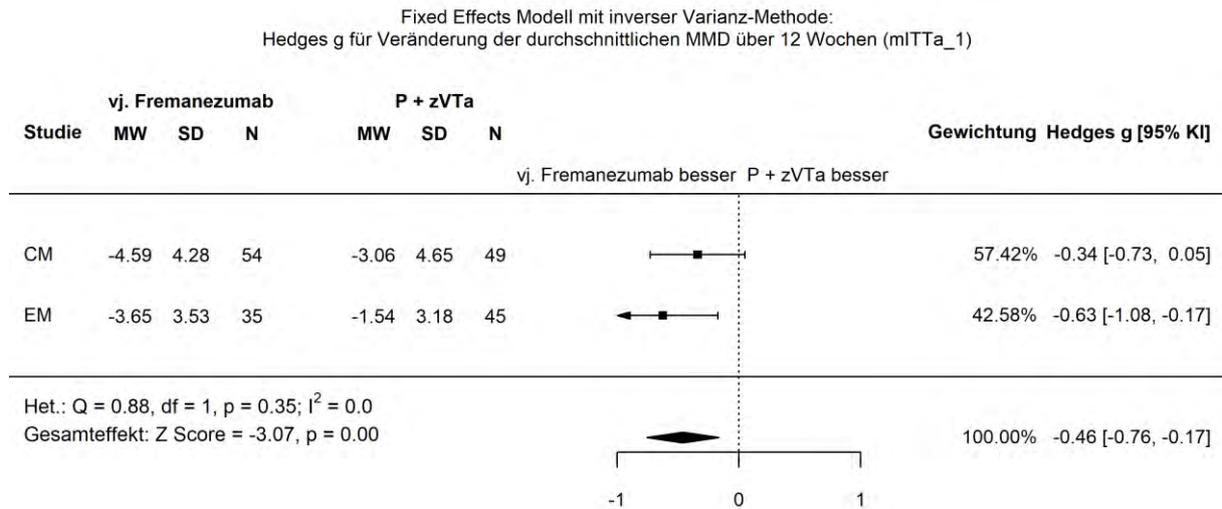


Abbildung 8-3: Veränderungen der durchschnittlichen MMD über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

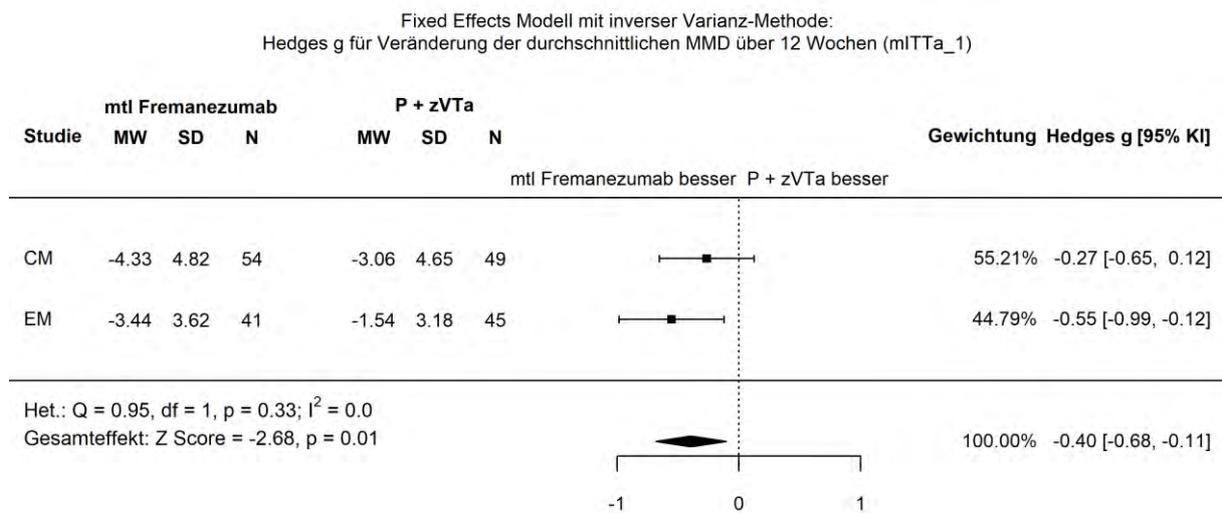


Abbildung 8-4: Veränderungen der durchschnittlichen MMD über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

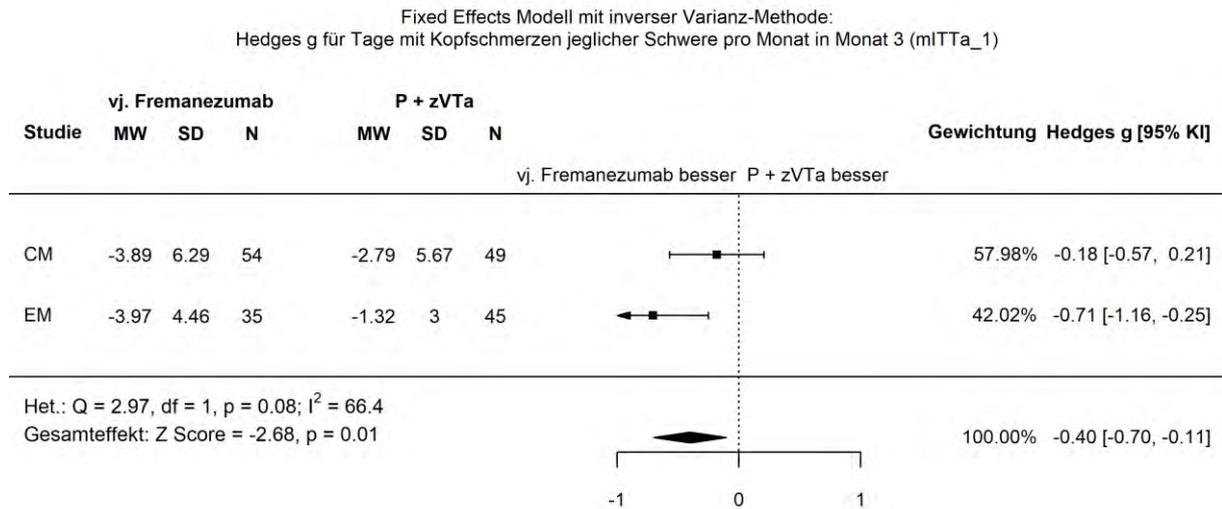


Abbildung 8-5: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

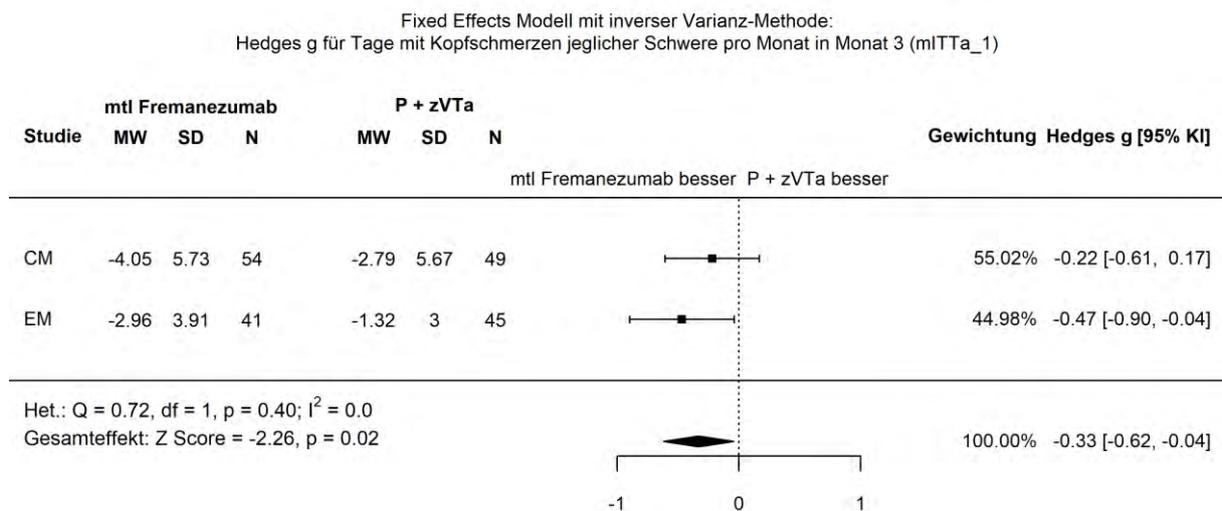


Abbildung 8-6: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

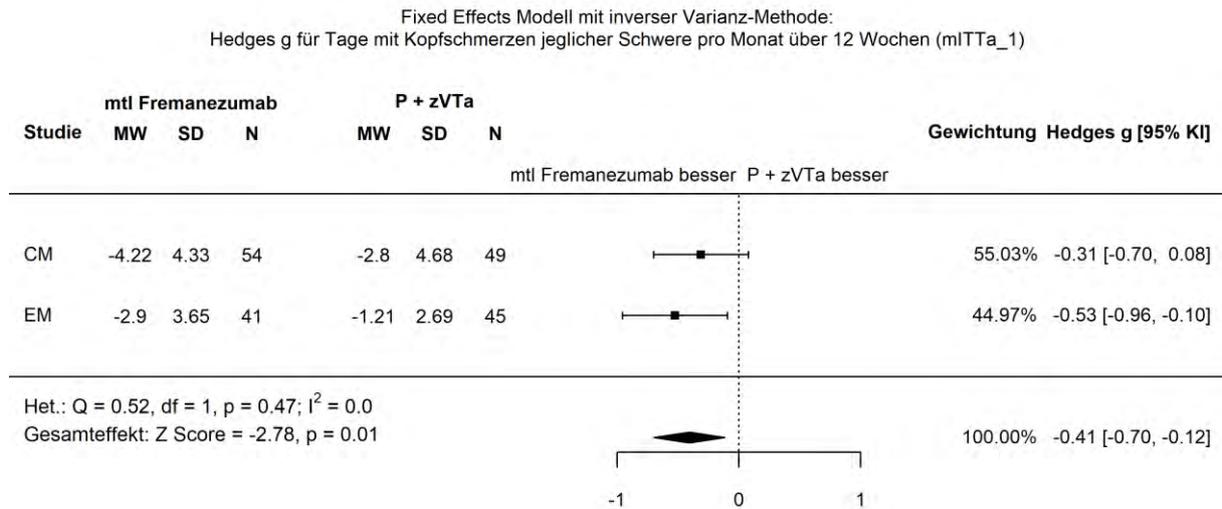


Abbildung 8-7: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)

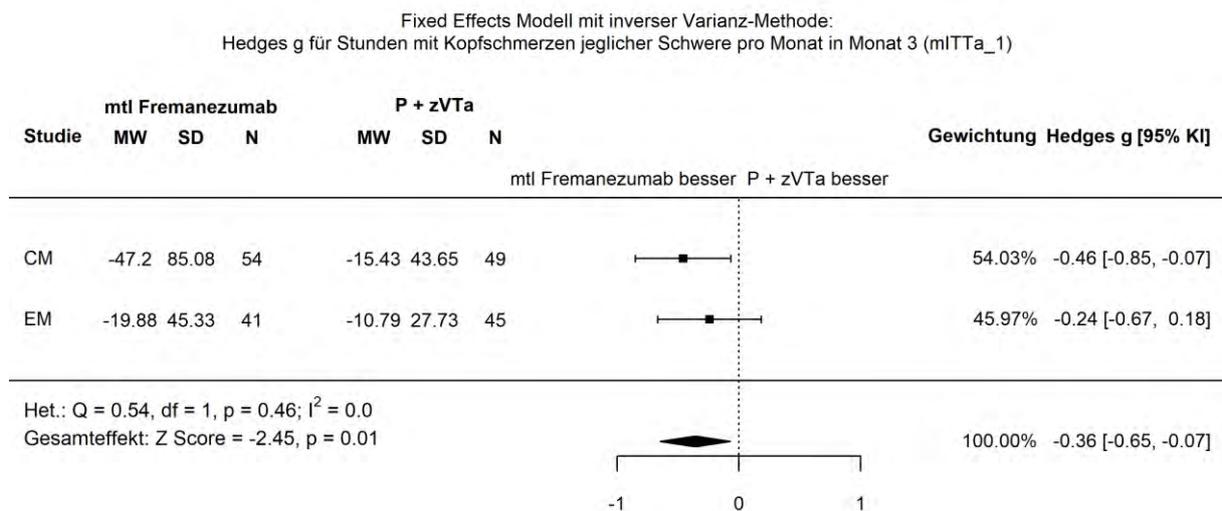


Abbildung 8-8: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

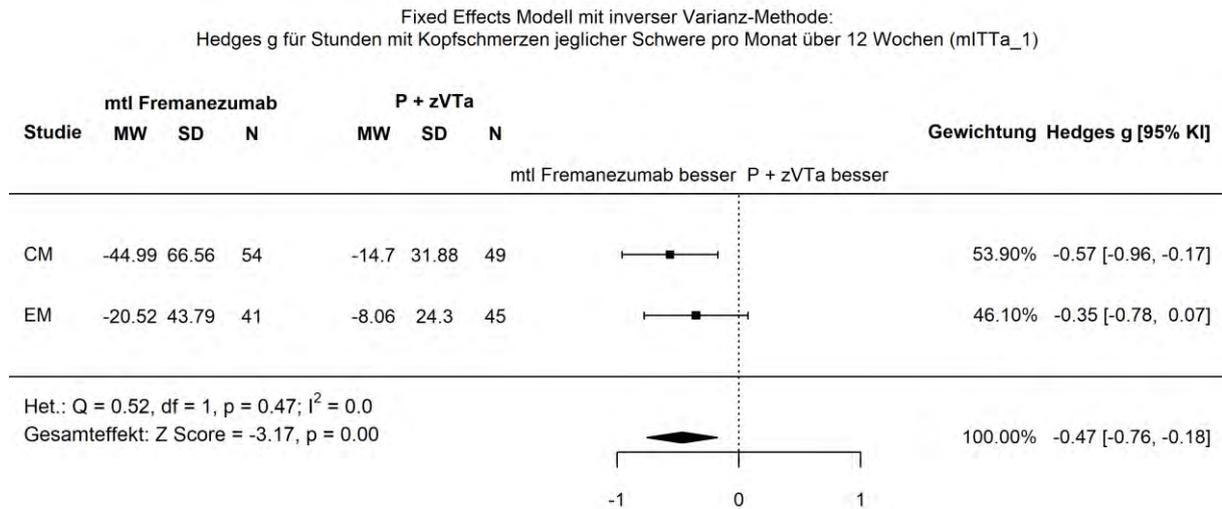


Abbildung 8-9: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)

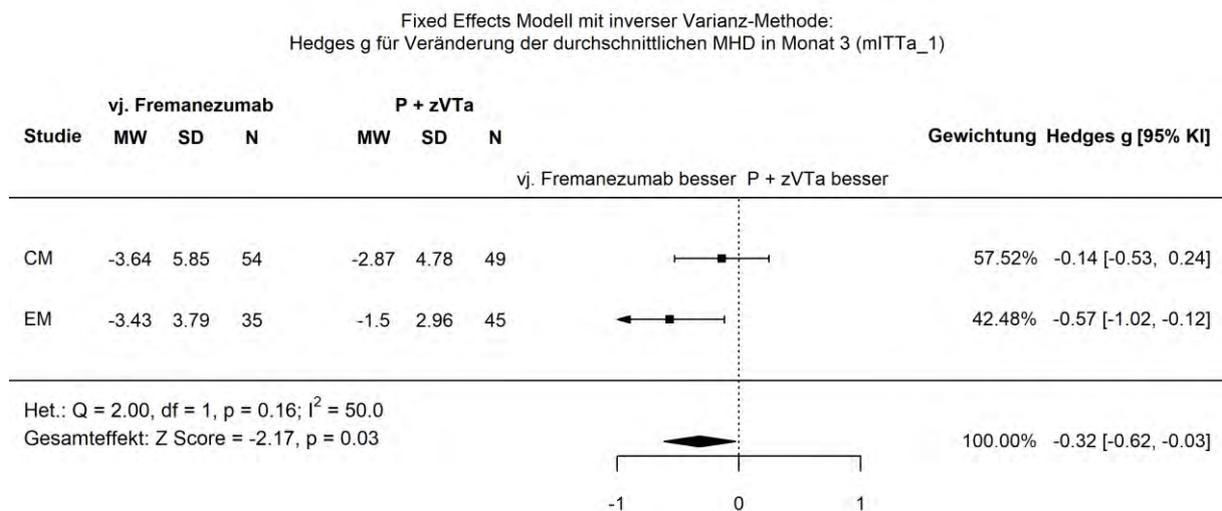


Abbildung 8-10: Veränderung der durchschnittlichen MHD in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

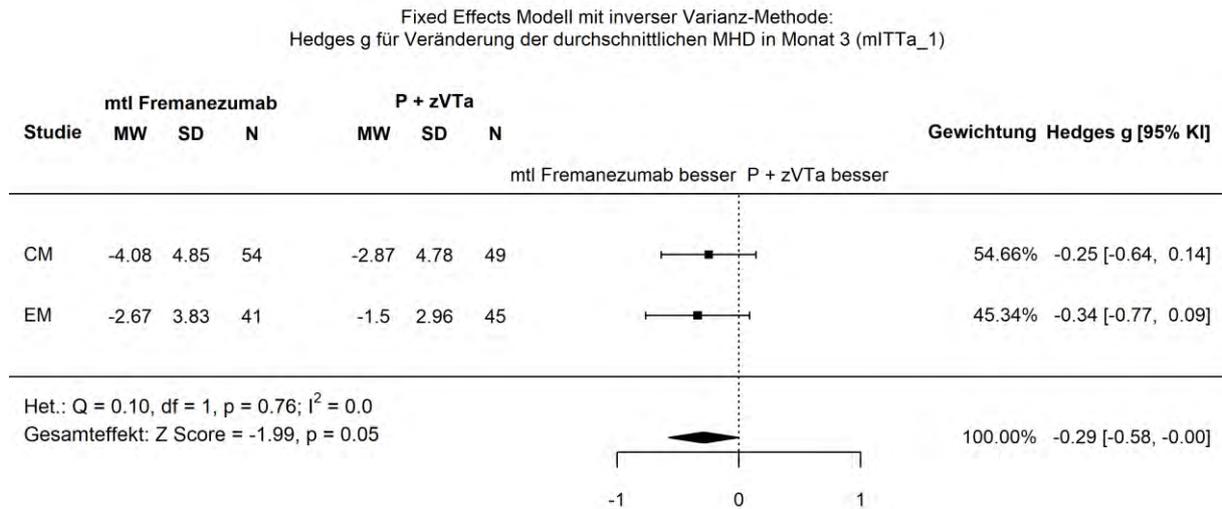


Abbildung 8-11: Veränderung der durchschnittlichen MHD in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

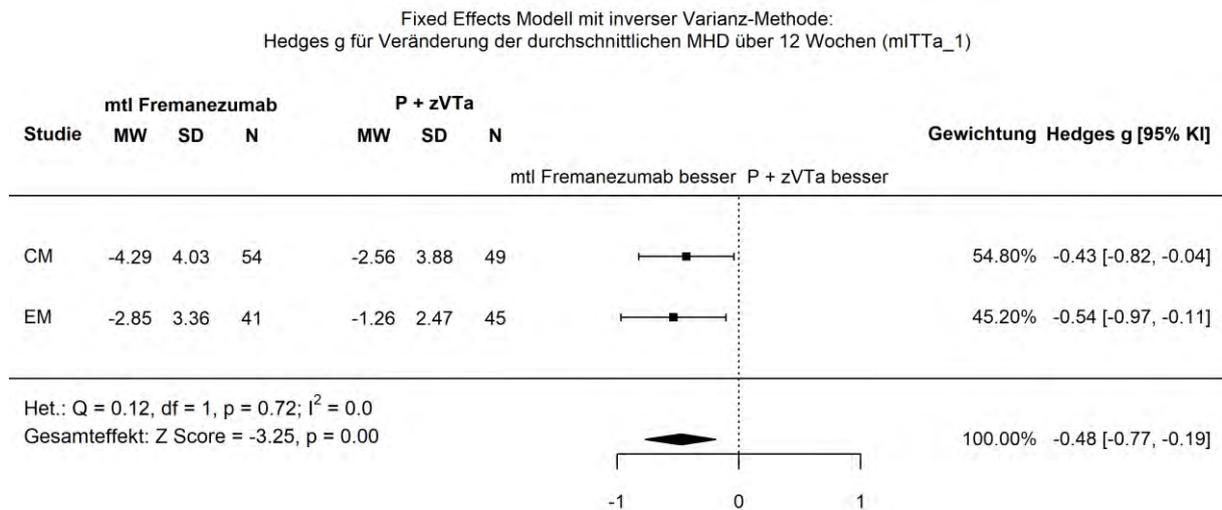


Abbildung 8-12: Veränderung der durchschnittlichen MHD über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

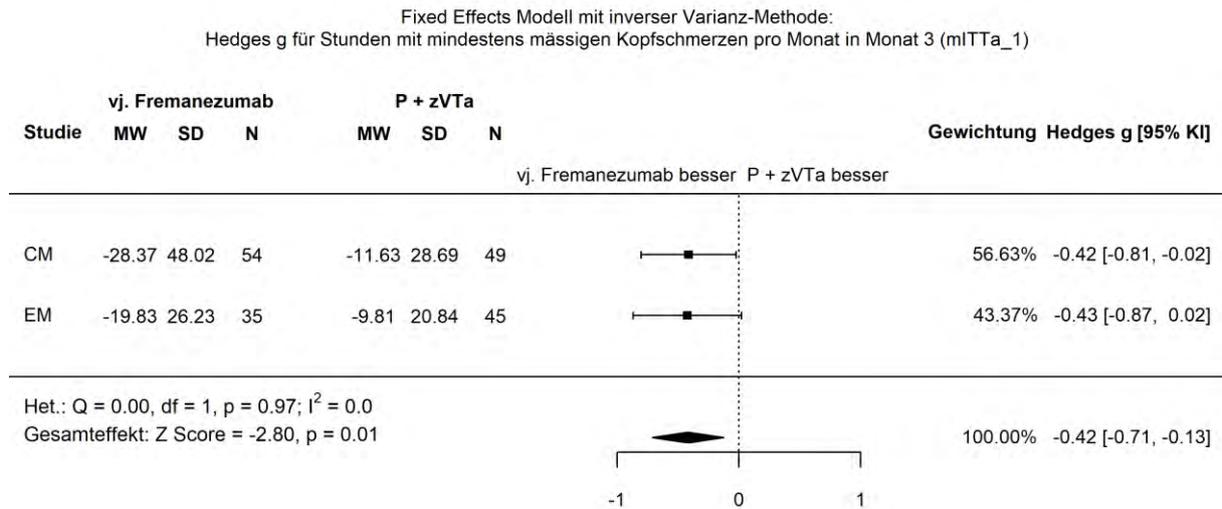


Abbildung 8-13: Stunden mit mindestens mässigen Kopfschmerzen pro Monat in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

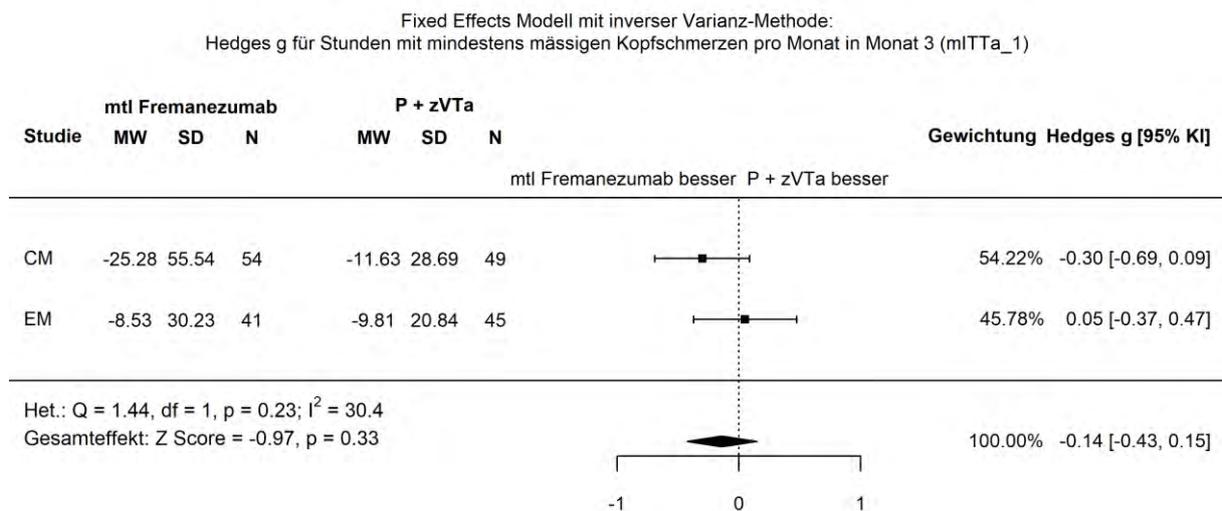


Abbildung 8-14: Stunden mit mindestens mässigen Kopfschmerzen pro Monat in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

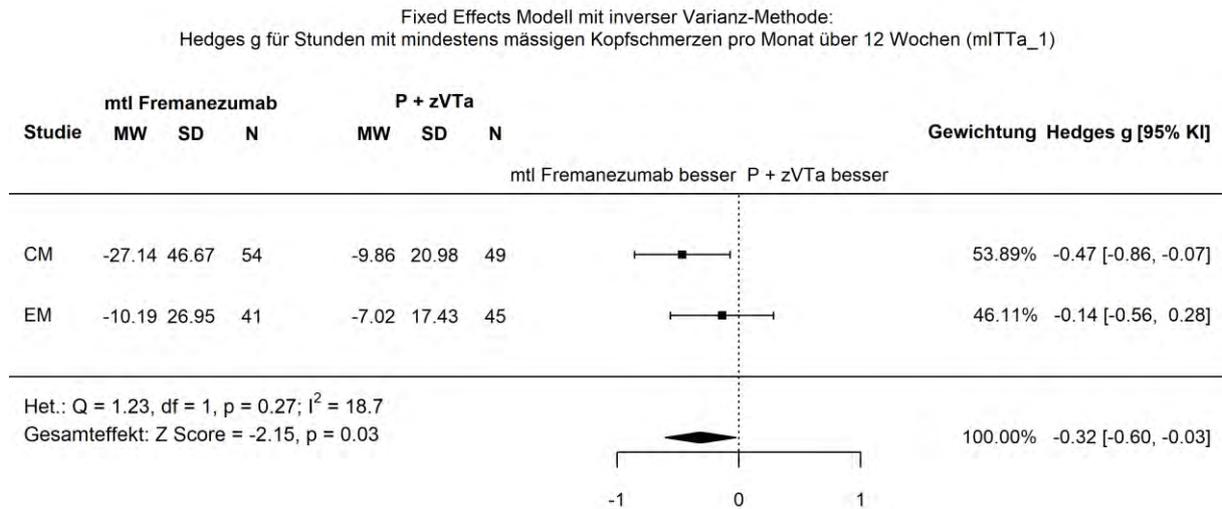


Abbildung 8-15: Stunden mit mindestens mässigen Kopfschmerzen pro Monat über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)

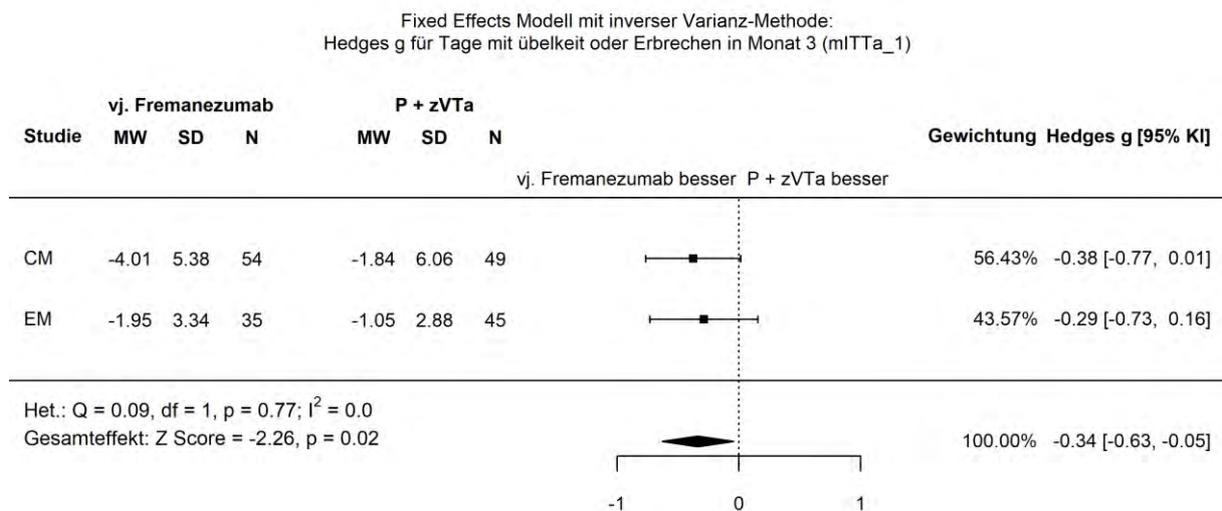


Abbildung 8-16: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

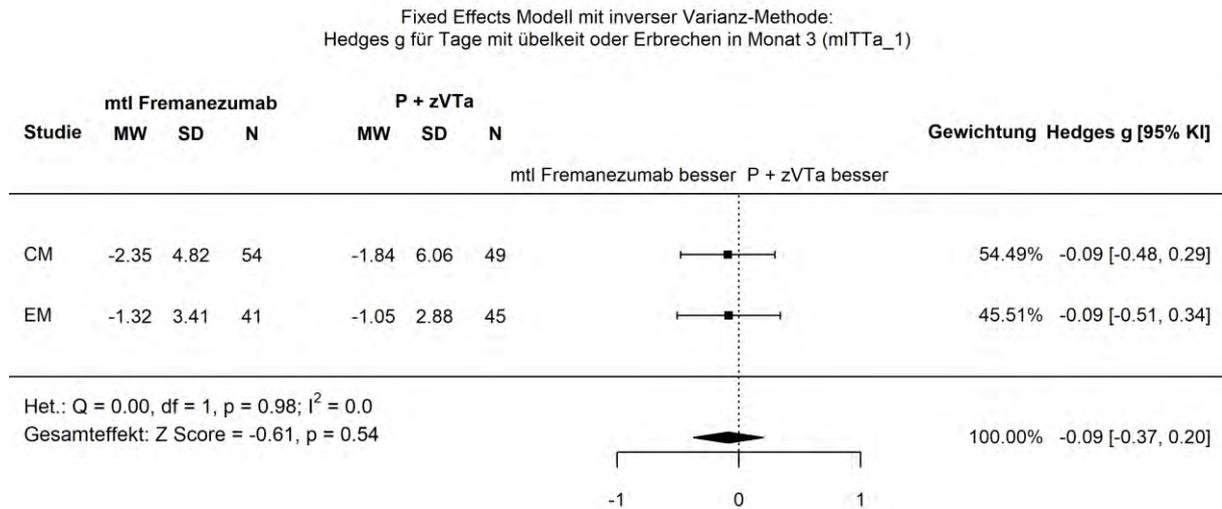


Abbildung 8-17: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

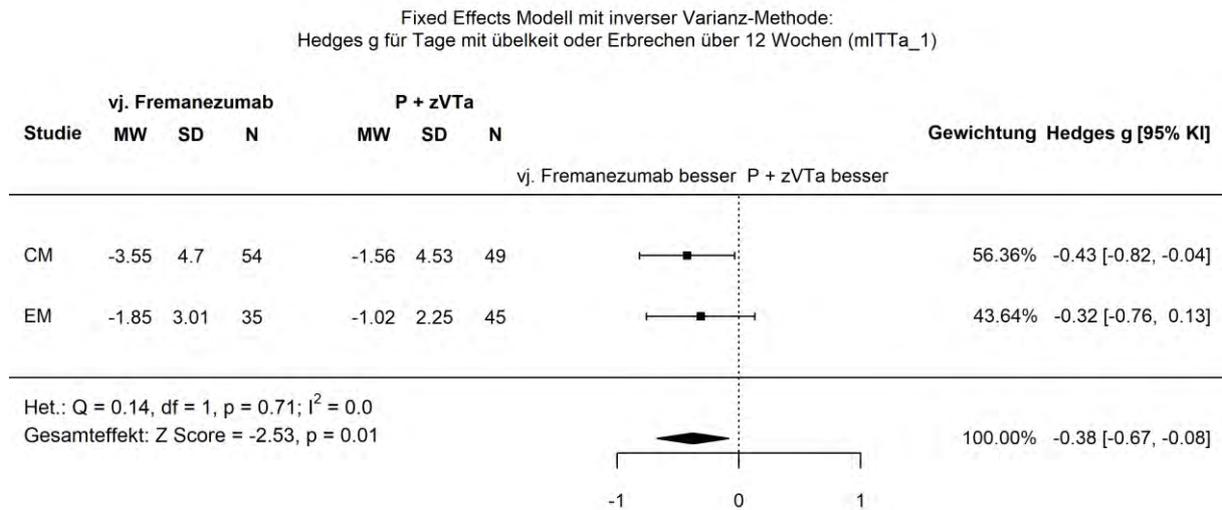


Abbildung 8-18: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

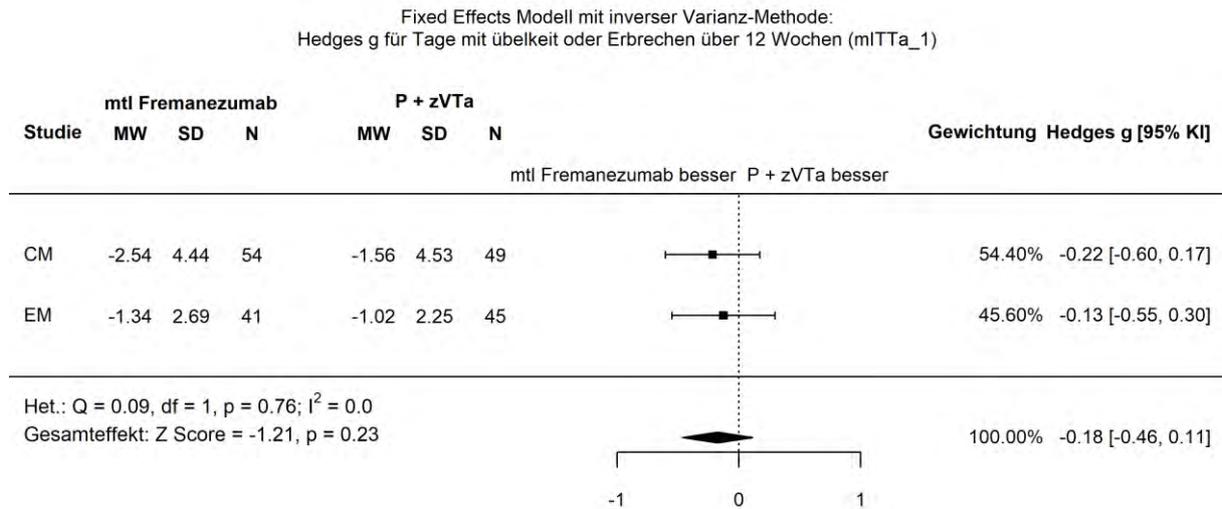


Abbildung 8-19: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)

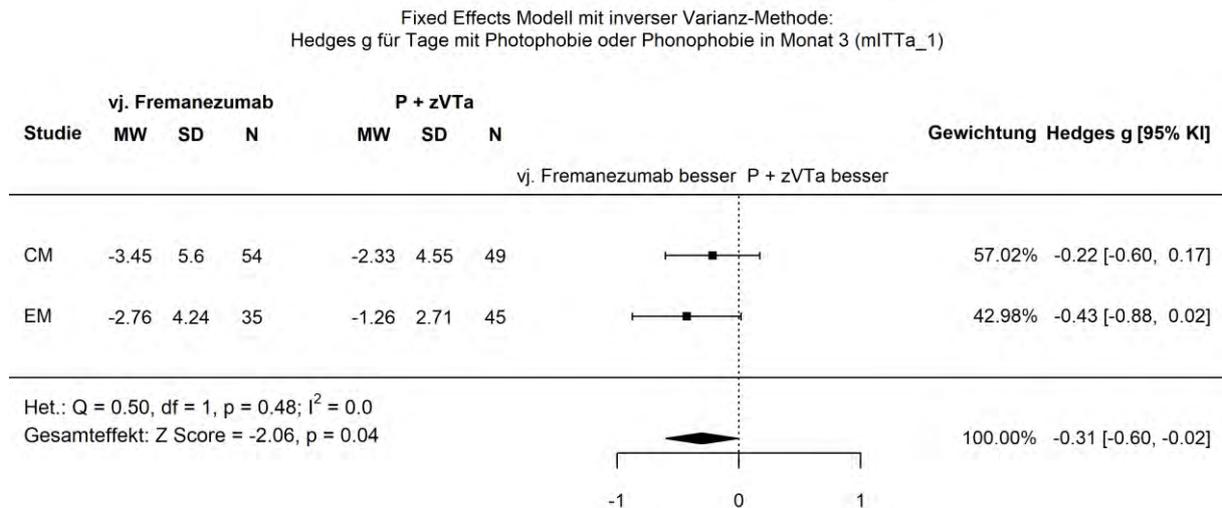


Abbildung 8-20: Tage mit Photophobie oder Phonophobie in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

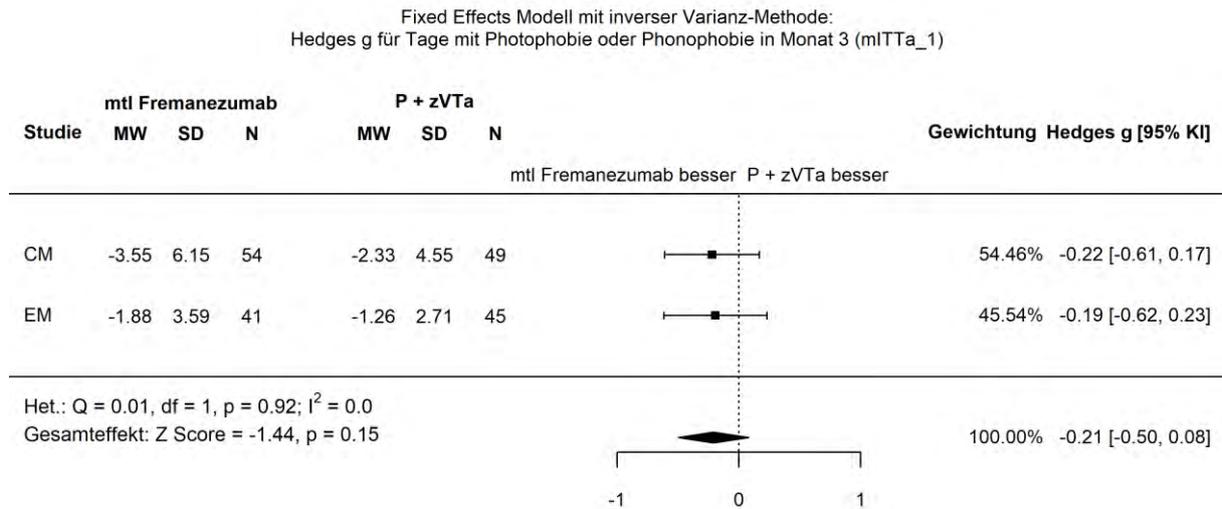


Abbildung 8-21: Tage mit Photophobie oder Phonophobie in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

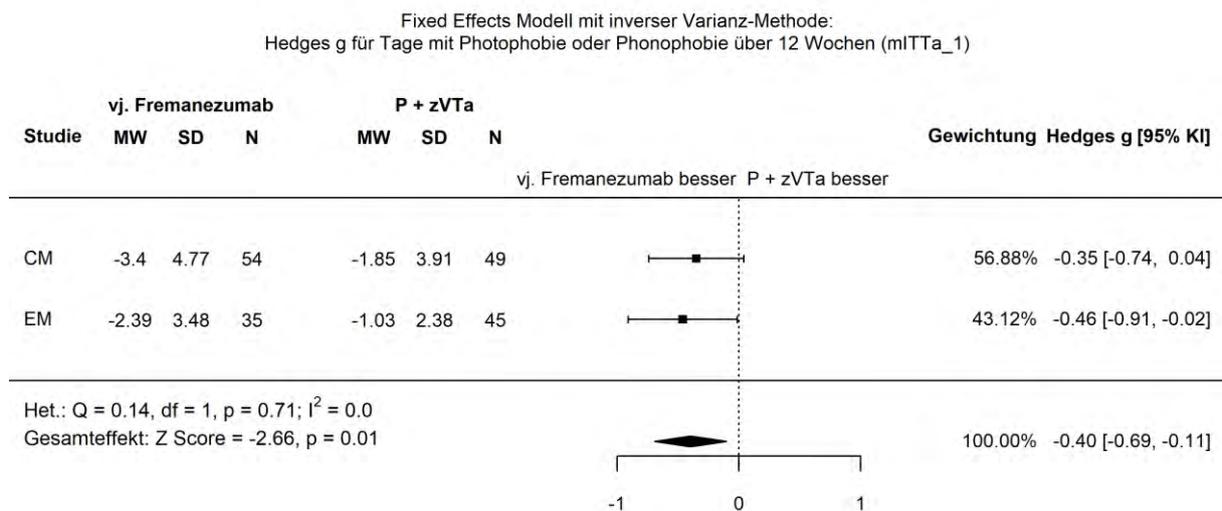


Abbildung 8-22: Tage mit Photophobie oder Phonophobie über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

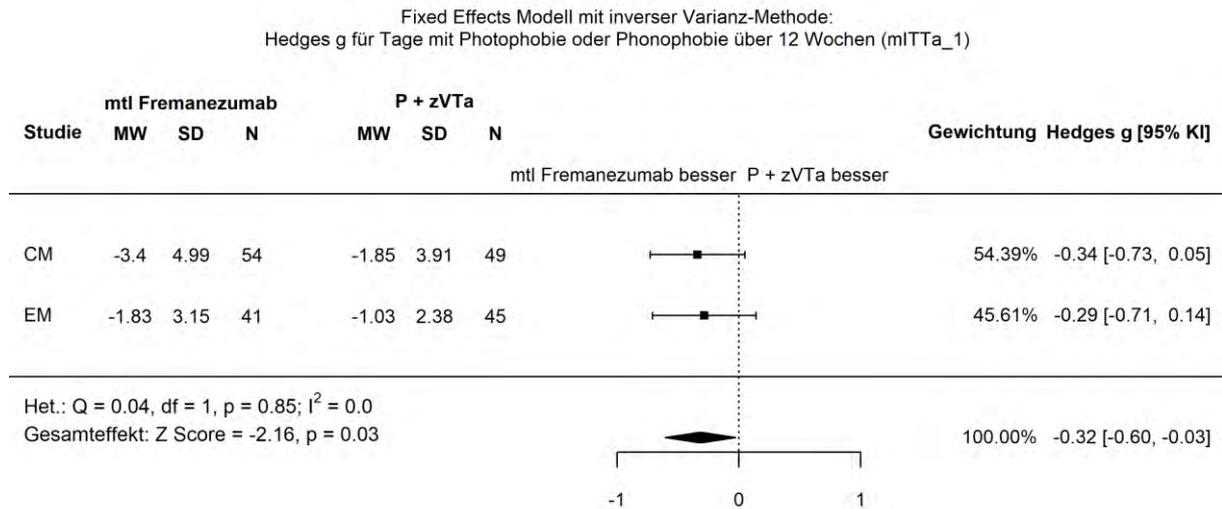


Abbildung 8-23: Tage mit Photophobie oder Phonophobie über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)

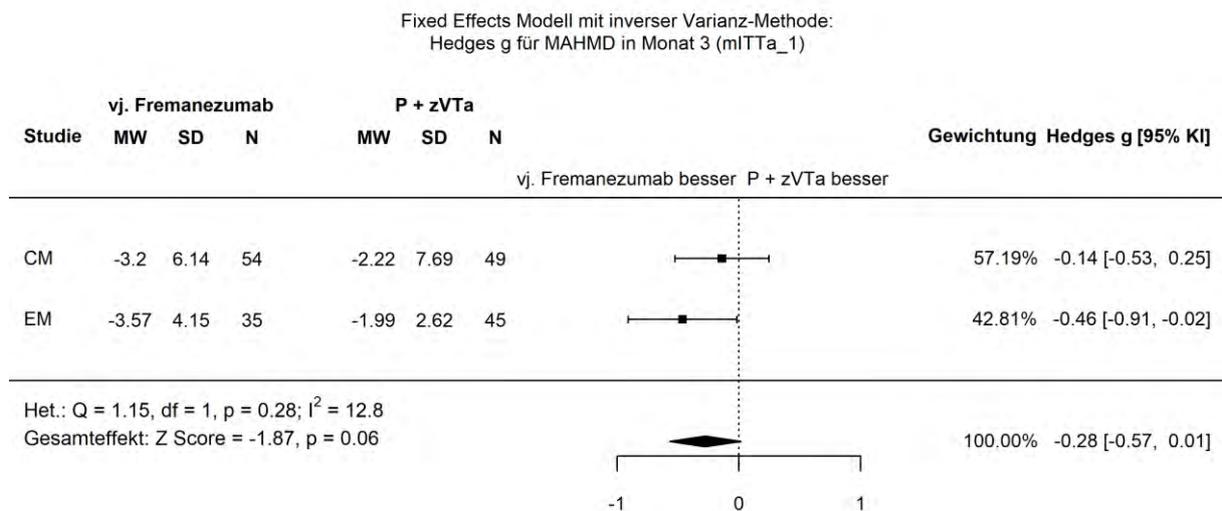


Abbildung 8-24: MAHMD in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

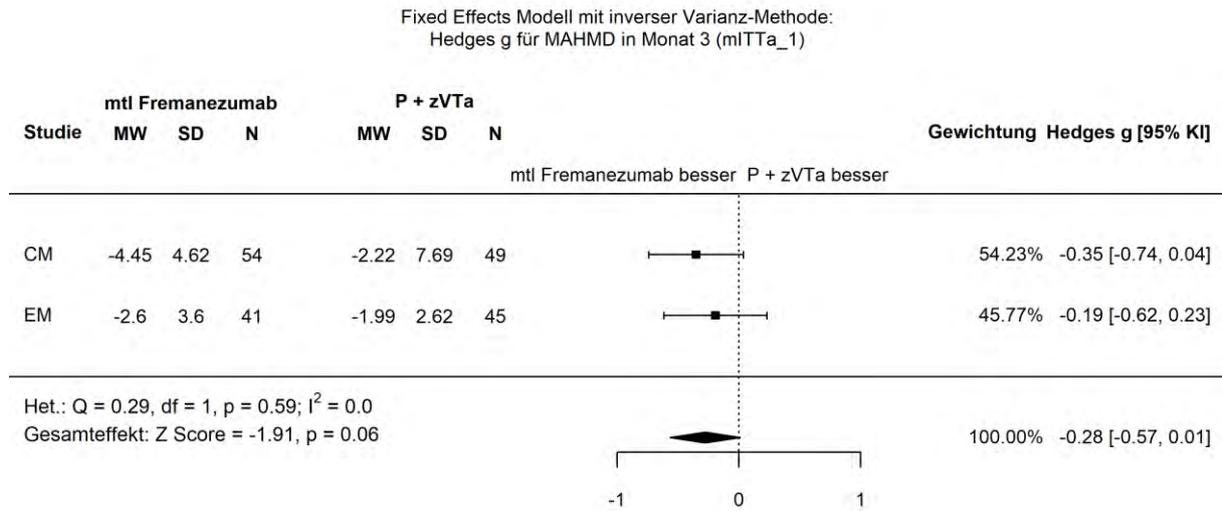


Abbildung 8-25: MAHMD in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

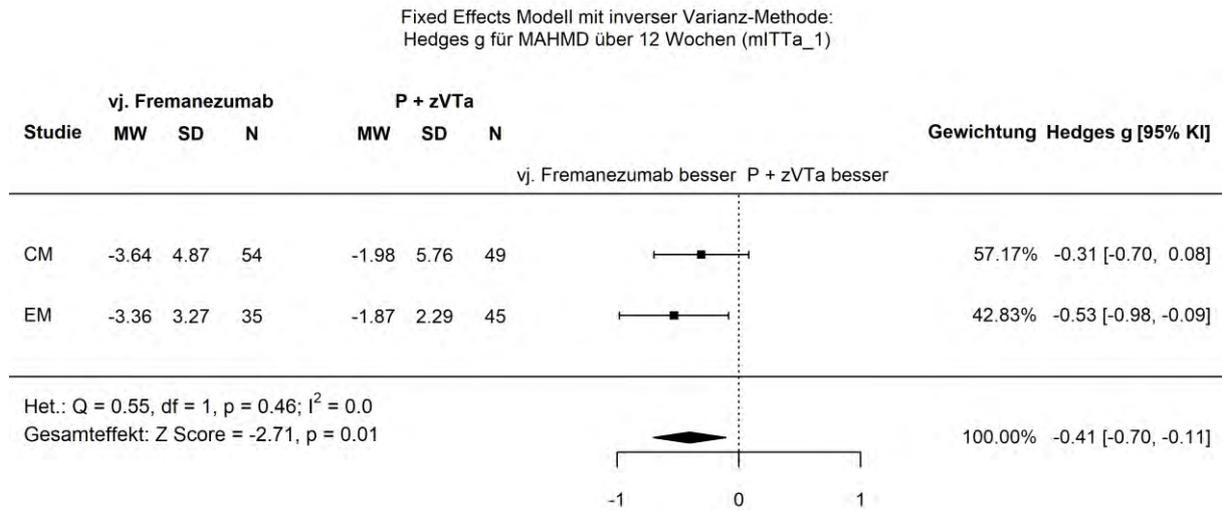


Abbildung 8-26: MAHMD über 12 Wochen (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

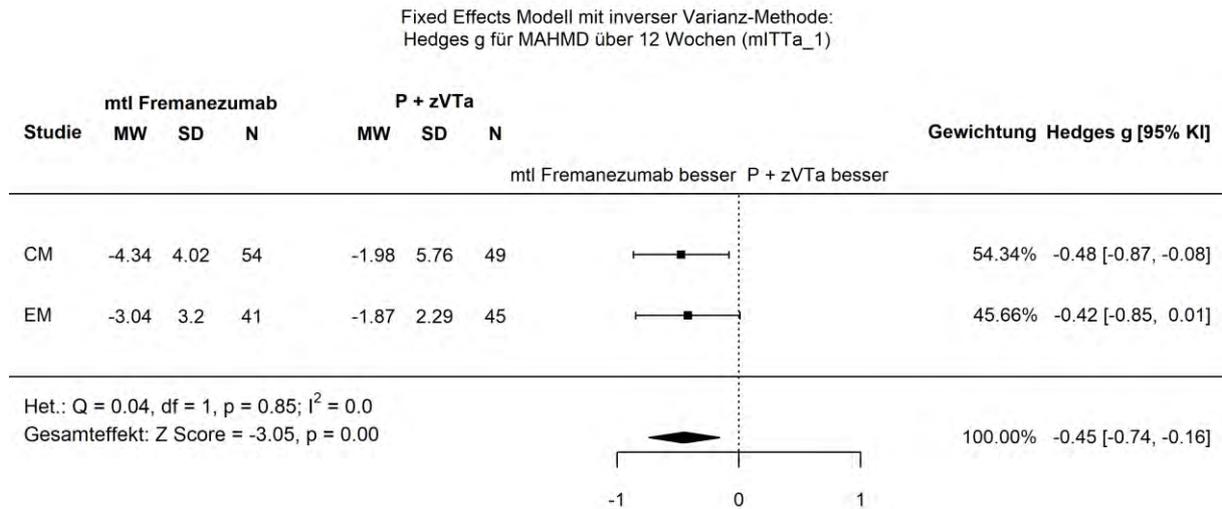


Abbildung 8-27: MAHMD über 12 Wochen (monatliche Dosierung Fremanezumab)

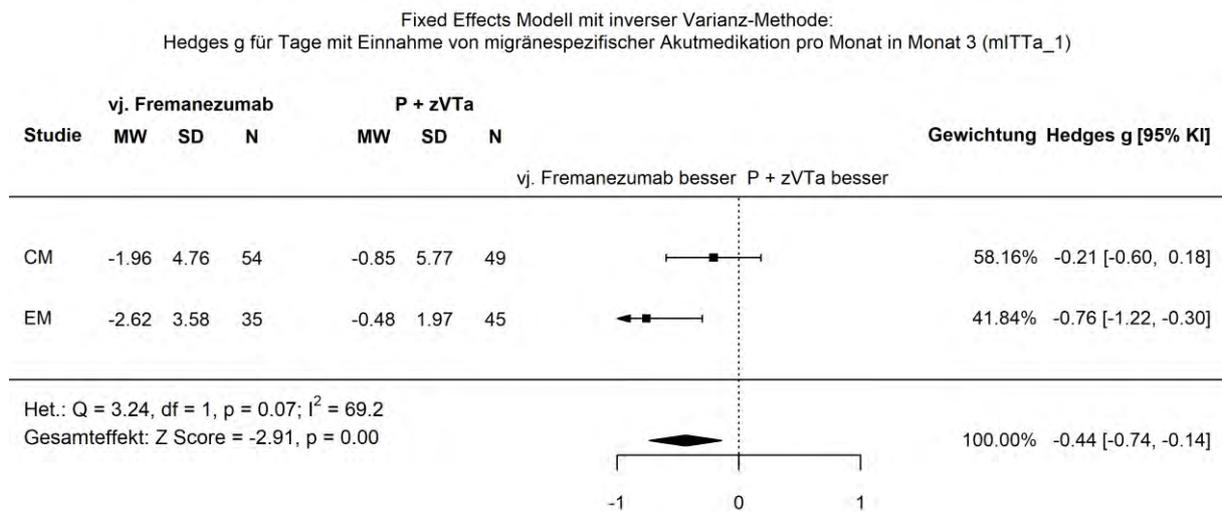


Abbildung 8-28: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

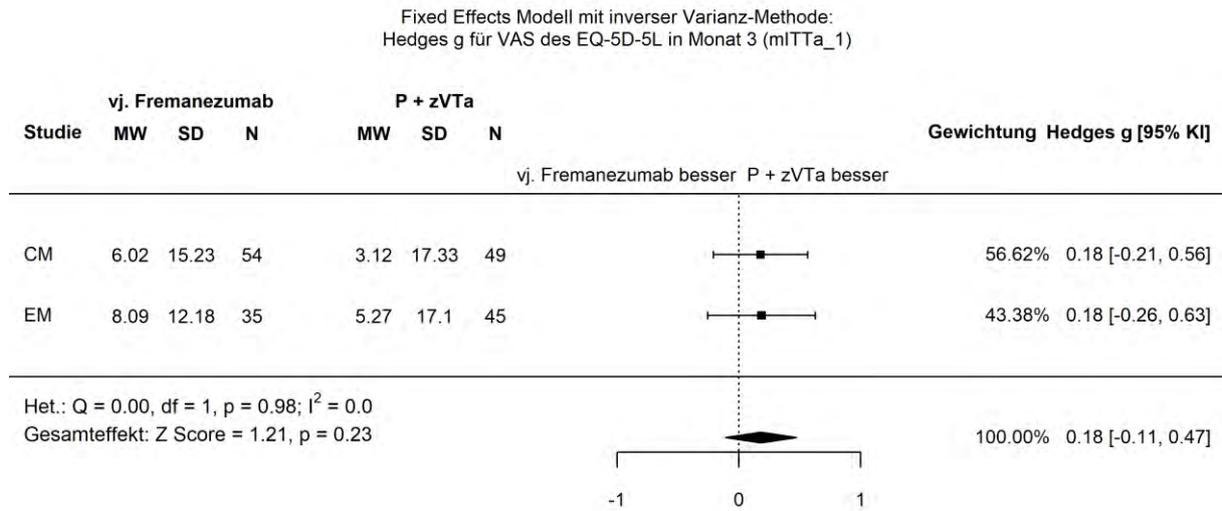


Abbildung 8-29: VAS des EQ-5D-5L in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

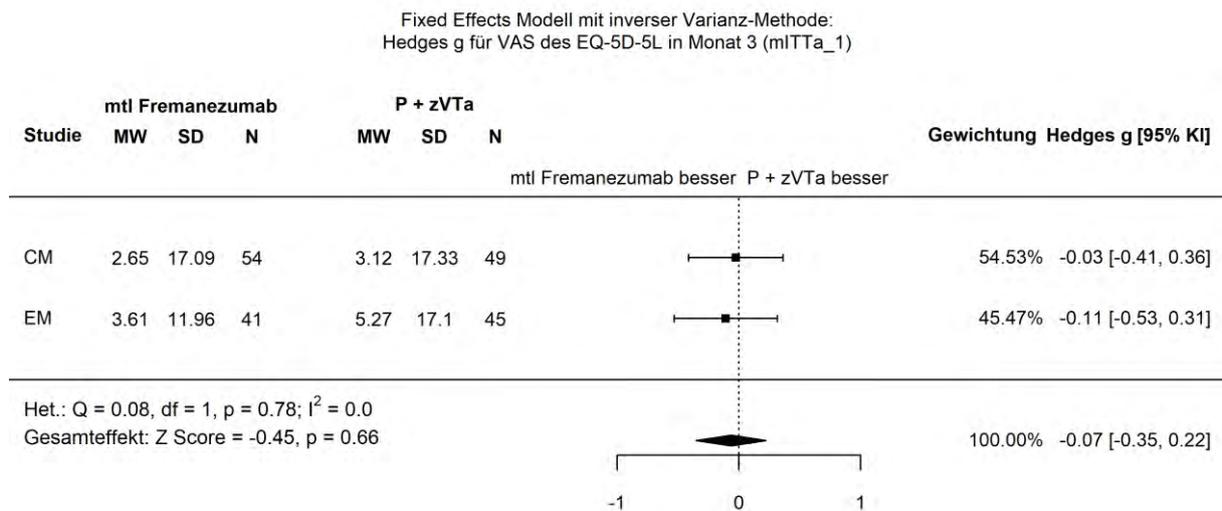


Abbildung 8-30: VAS des EQ-5D-5L in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

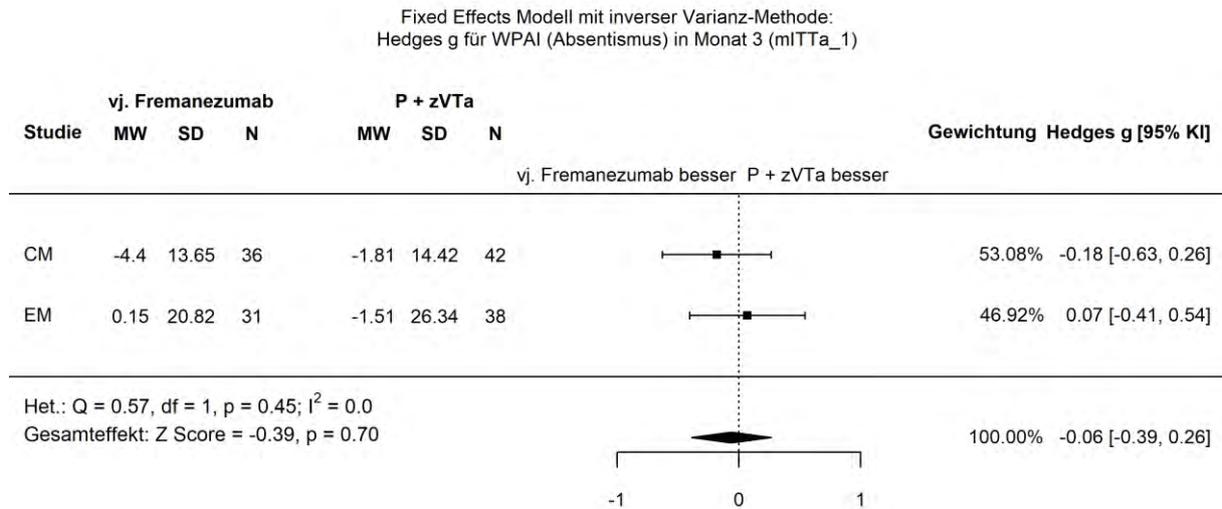


Abbildung 8-31: WPAI (Absentismus) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

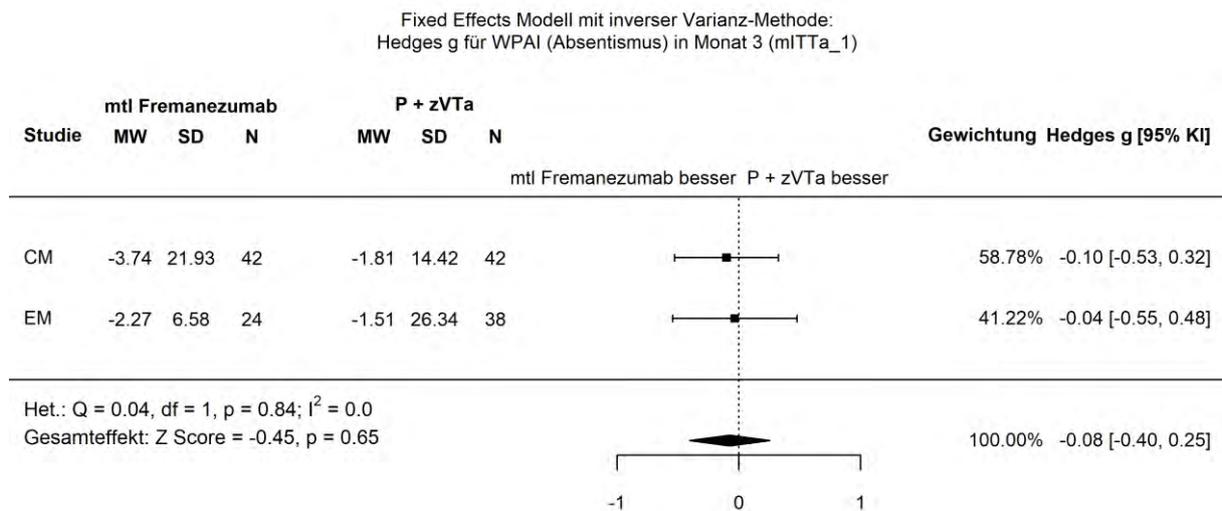


Abbildung 8-32: WPAI (Absentismus) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

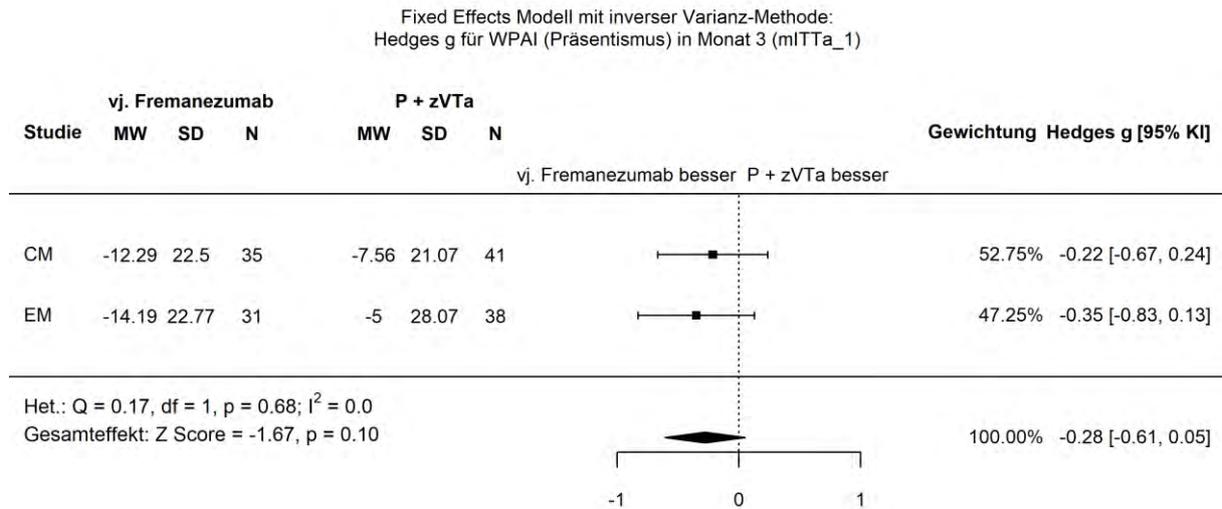


Abbildung 8-33: WPAI (Präsentismus) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

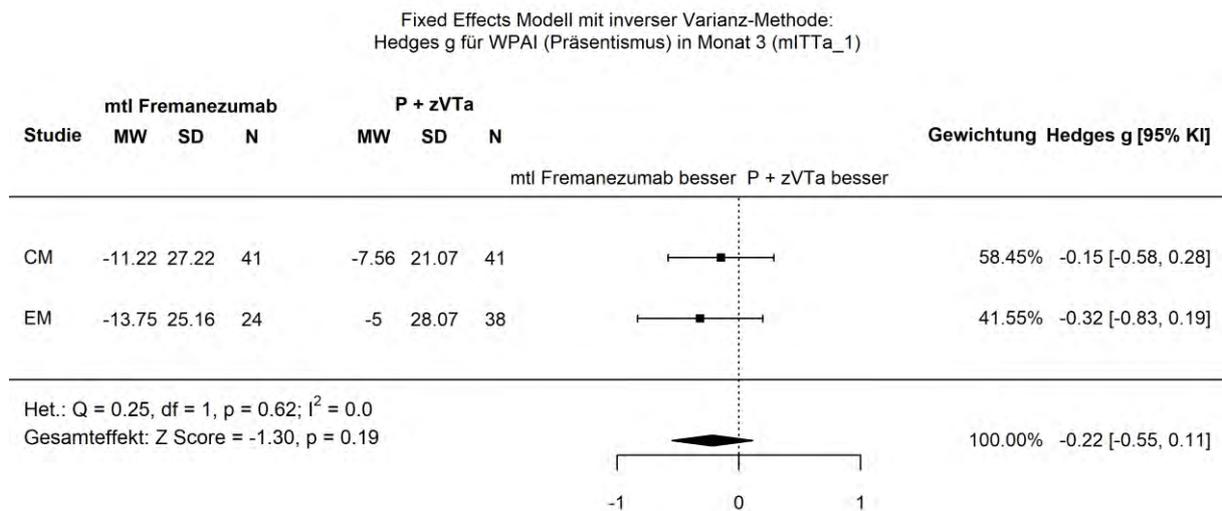


Abbildung 8-34: WPAI (Präsentismus) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

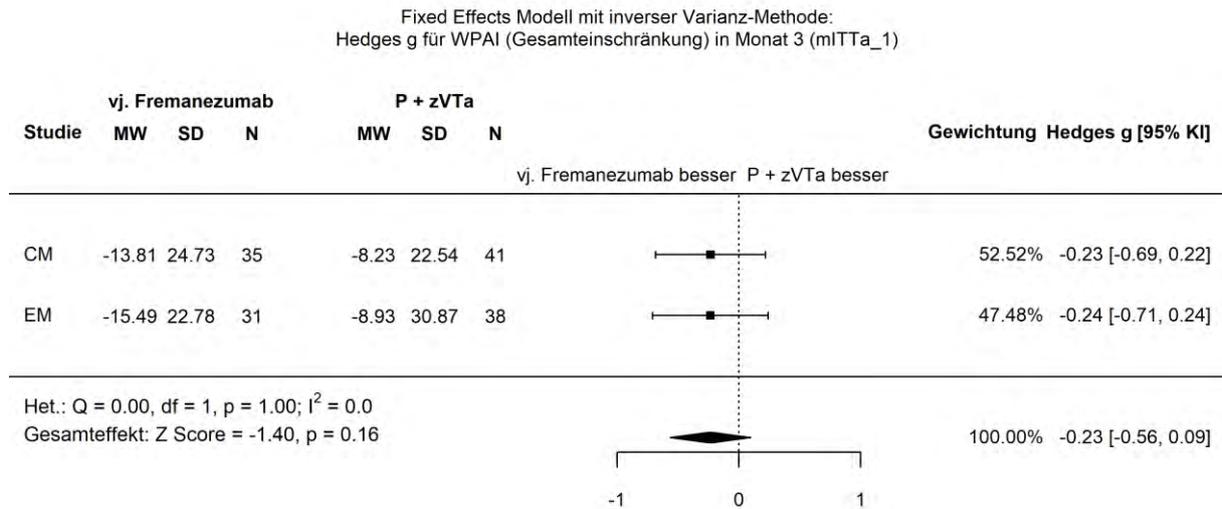


Abbildung 8-35: WPAI (Gesamteinschränkung) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

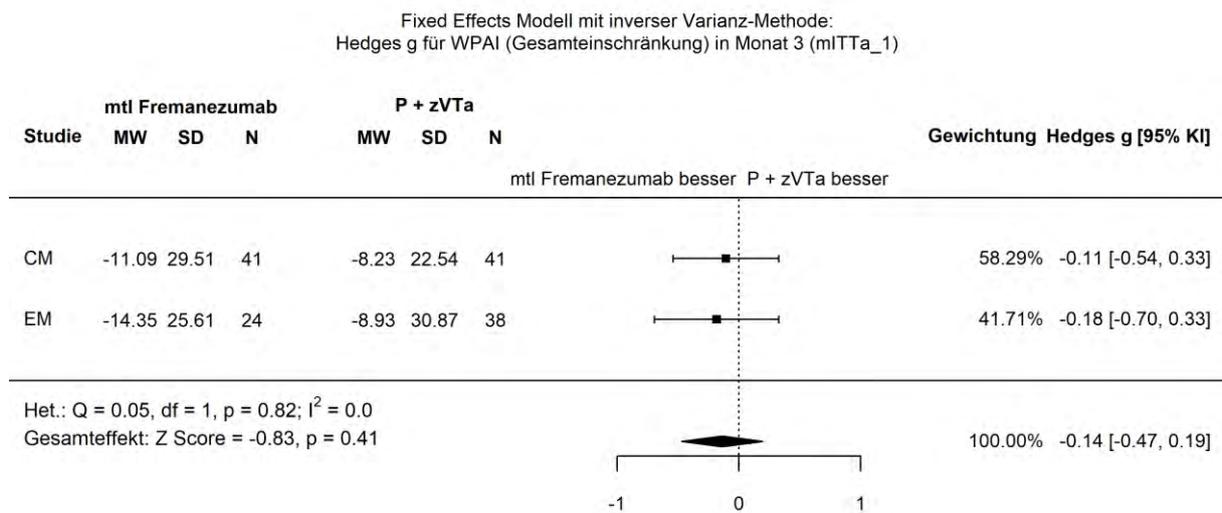


Abbildung 8-36: WPAI (Gesamteinschränkung) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

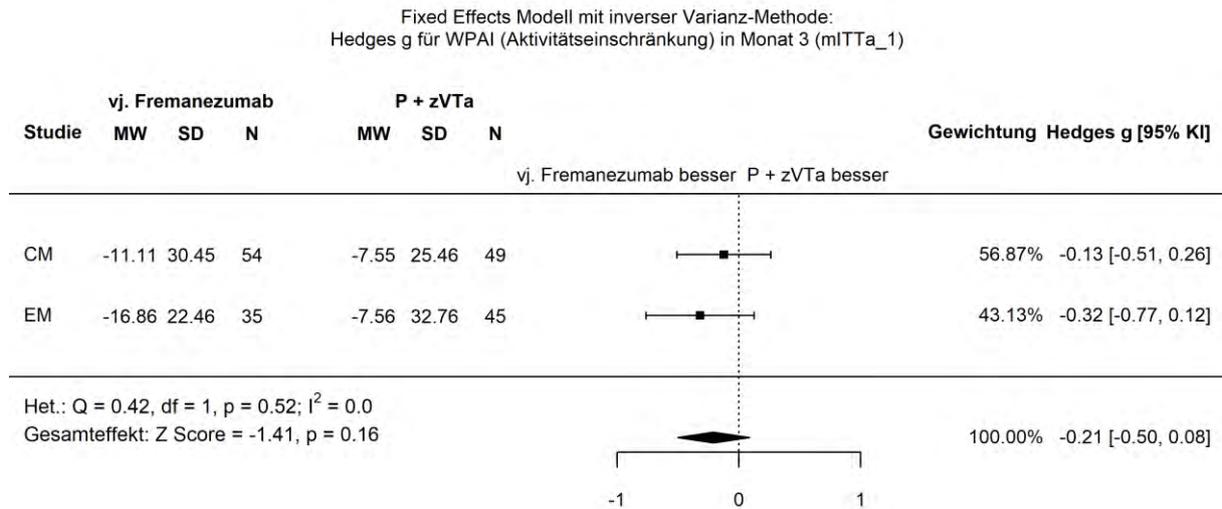


Abbildung 8-37: WPAI (Aktivitätseinschränkung) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

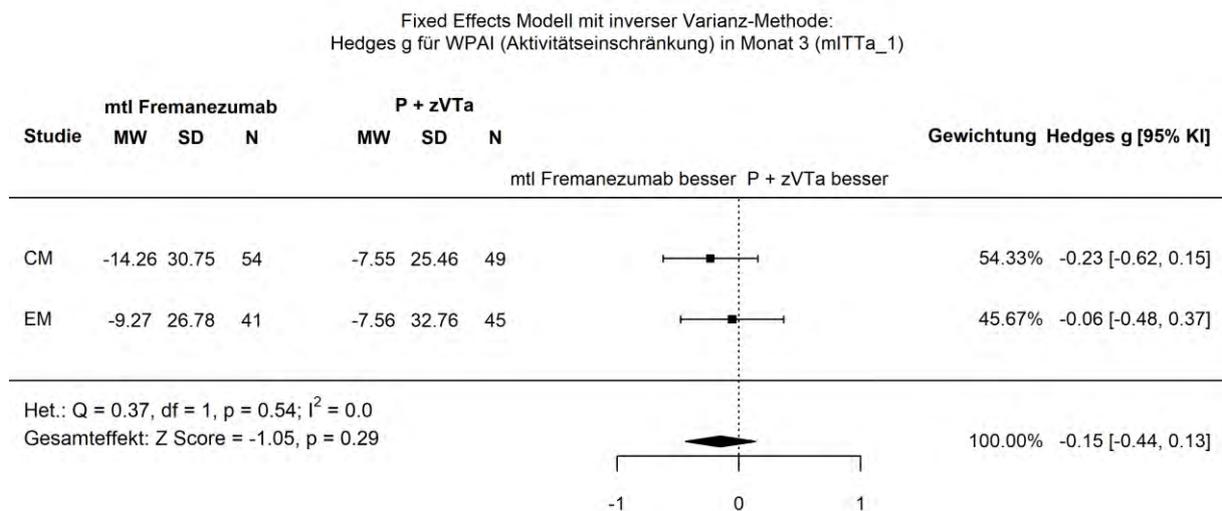


Abbildung 8-38: WPAI (Aktivitätseinschränkung) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

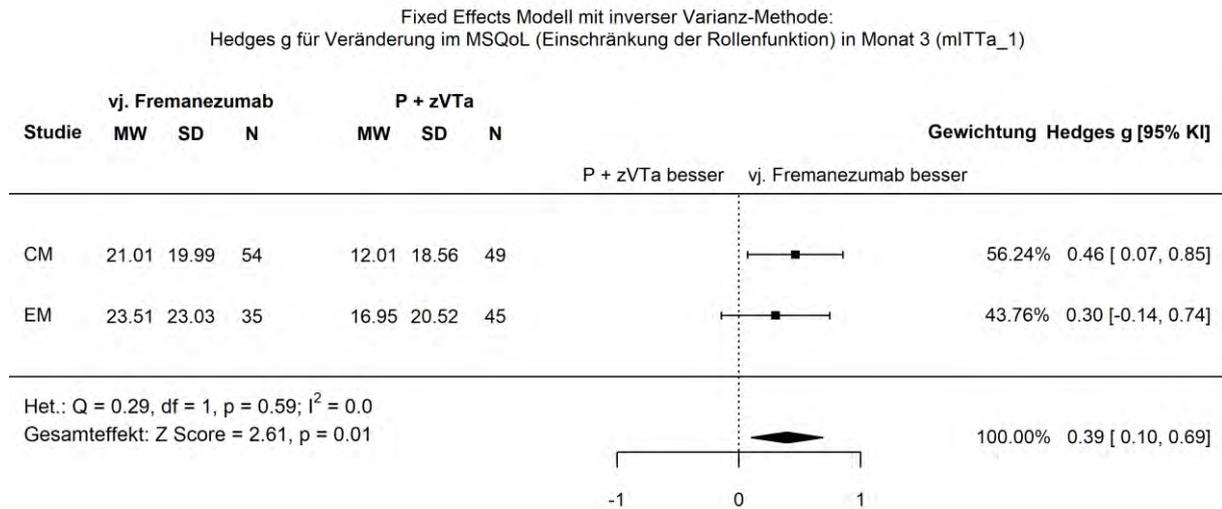


Abbildung 8-39: Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

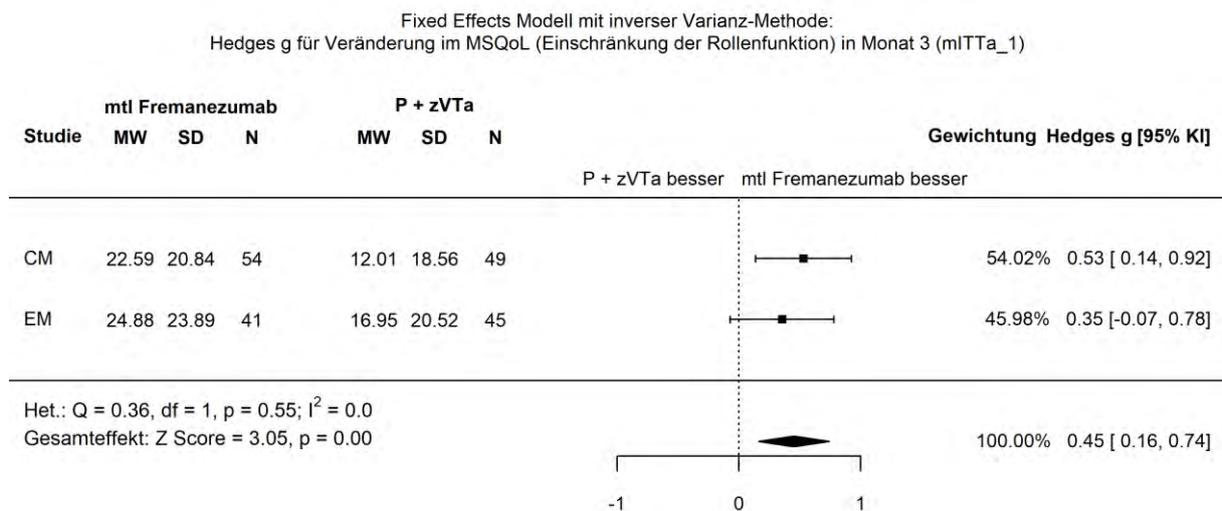


Abbildung 8-40 Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

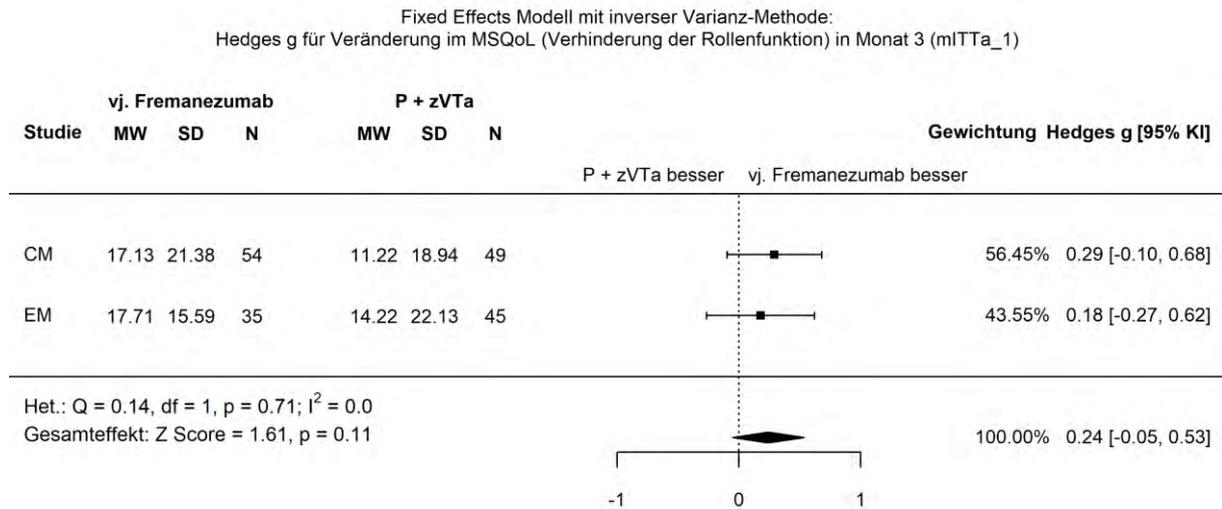


Abbildung 8-41: Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

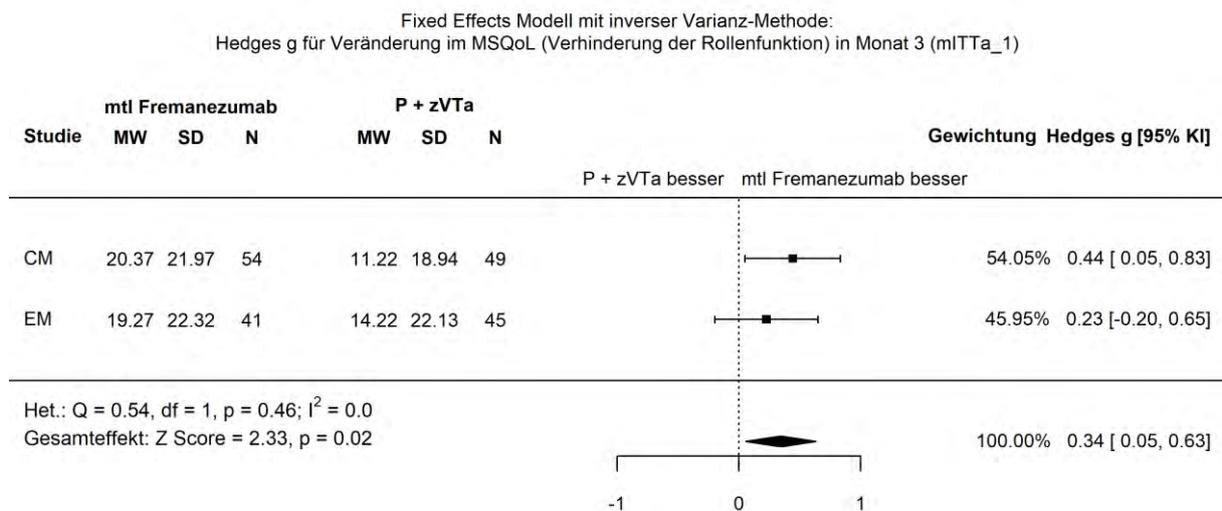


Abbildung 8-42: Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

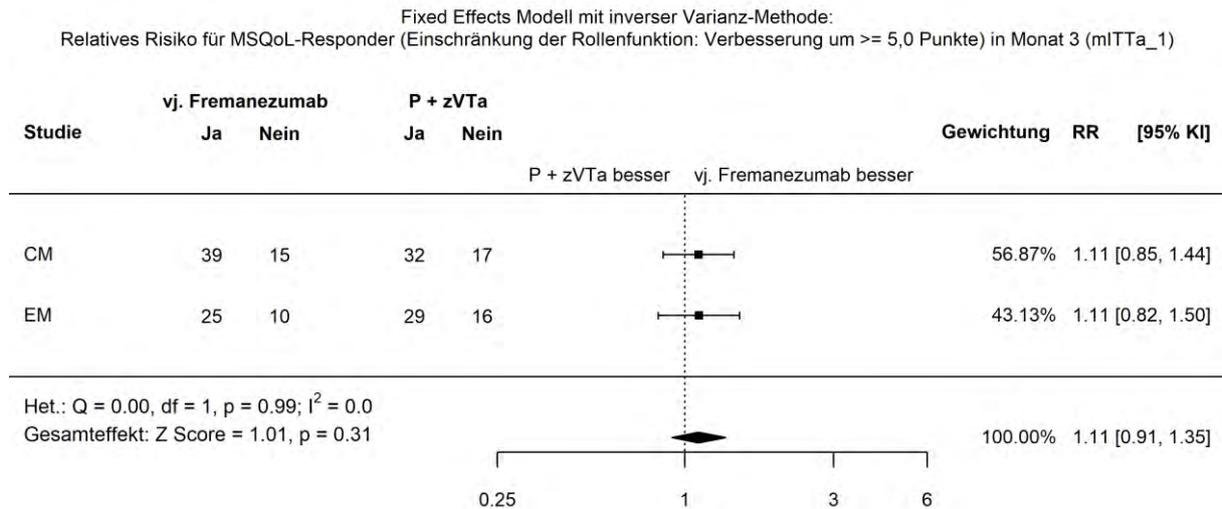


Abbildung 8-43: MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

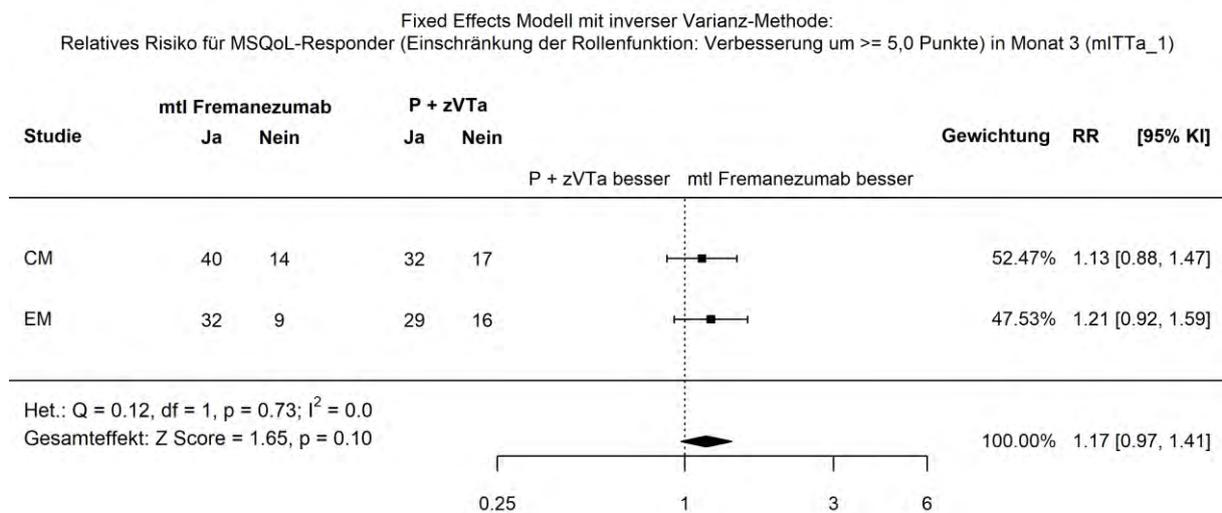


Abbildung 8-44: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

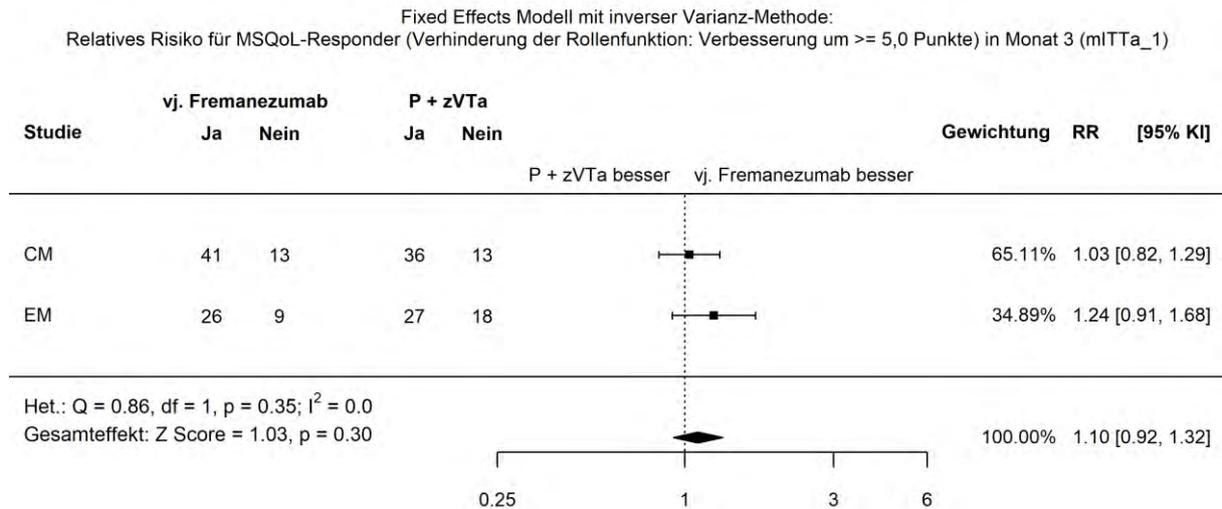


Abbildung 8-45: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

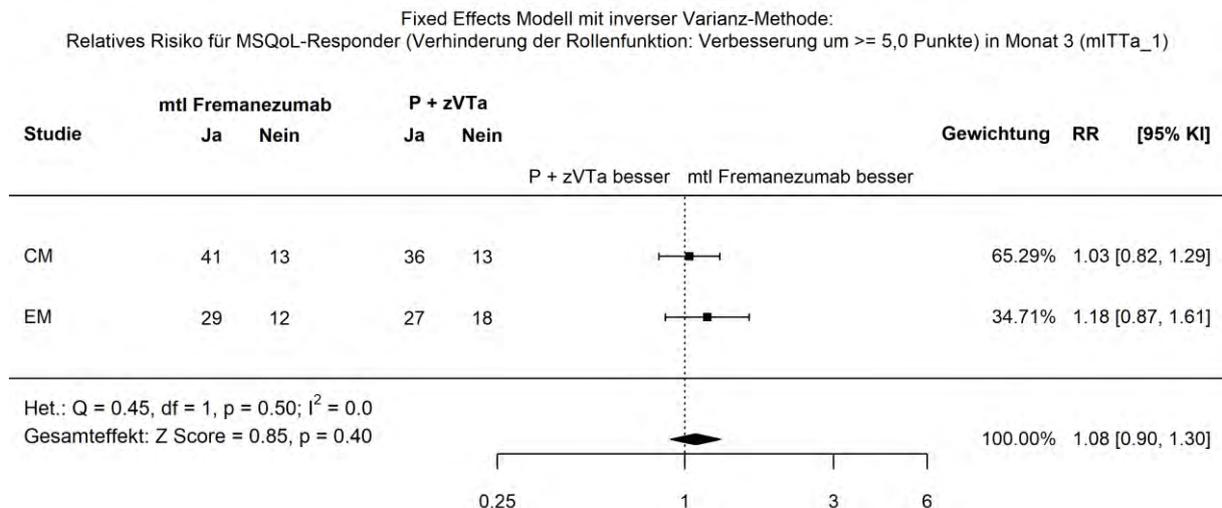


Abbildung 8-46: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

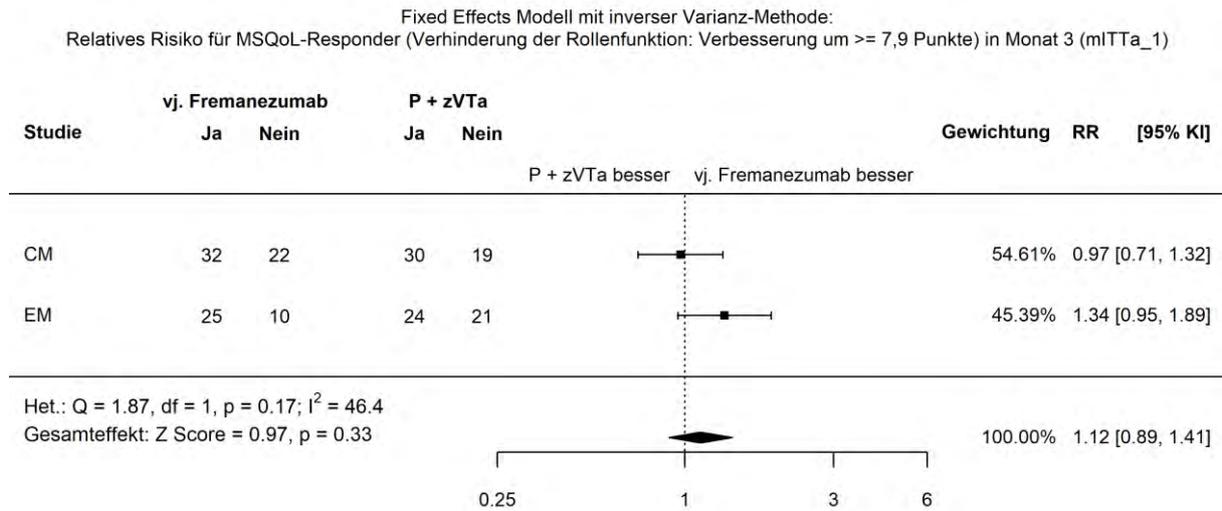


Abbildung 8-47: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 7,9$ Punkte) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

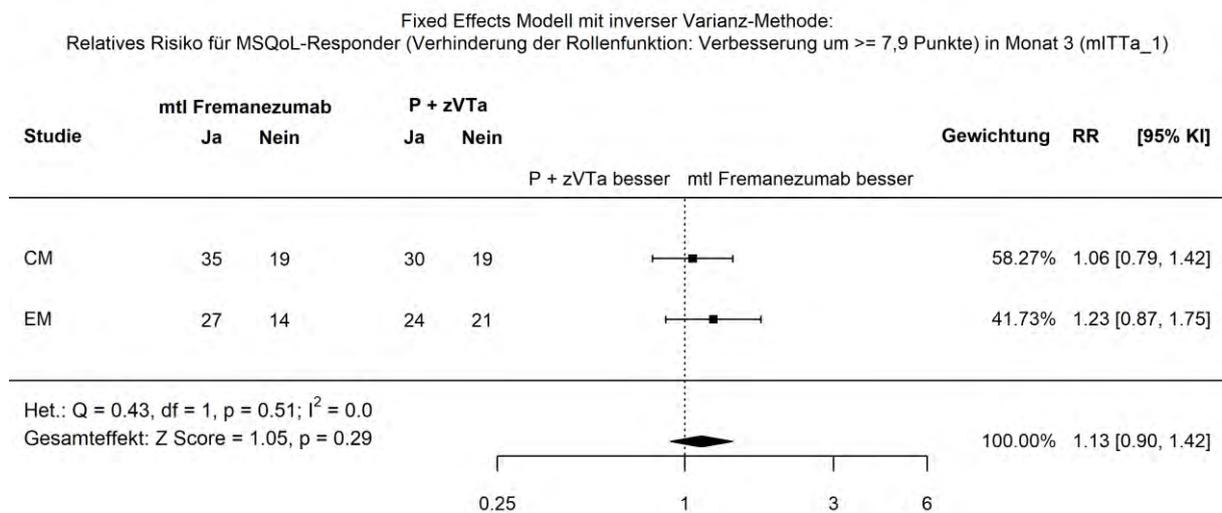


Abbildung 8-48: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 7,9$ Punkte) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

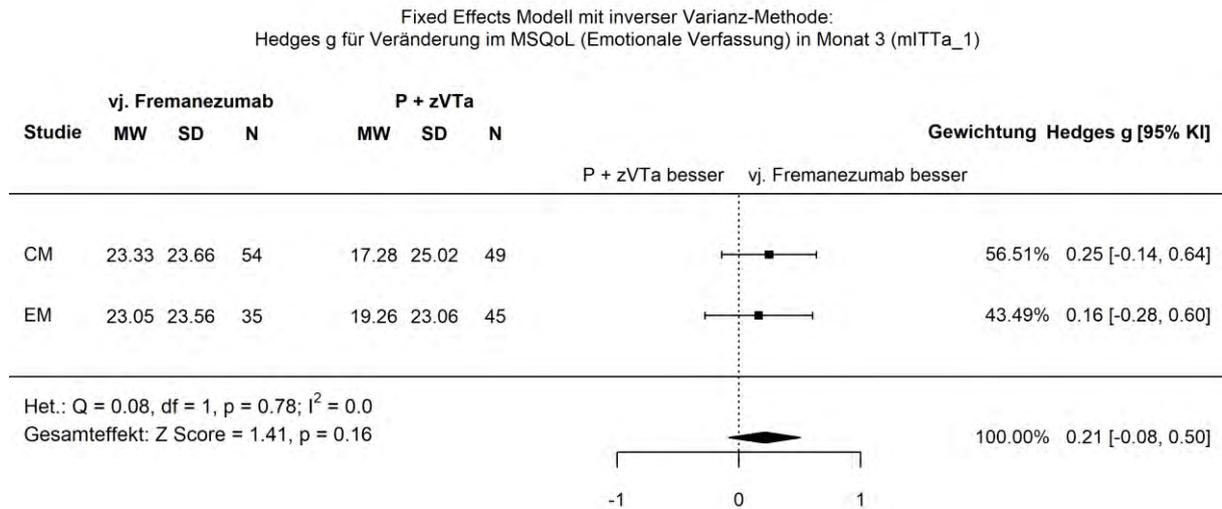


Abbildung 8-49: Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

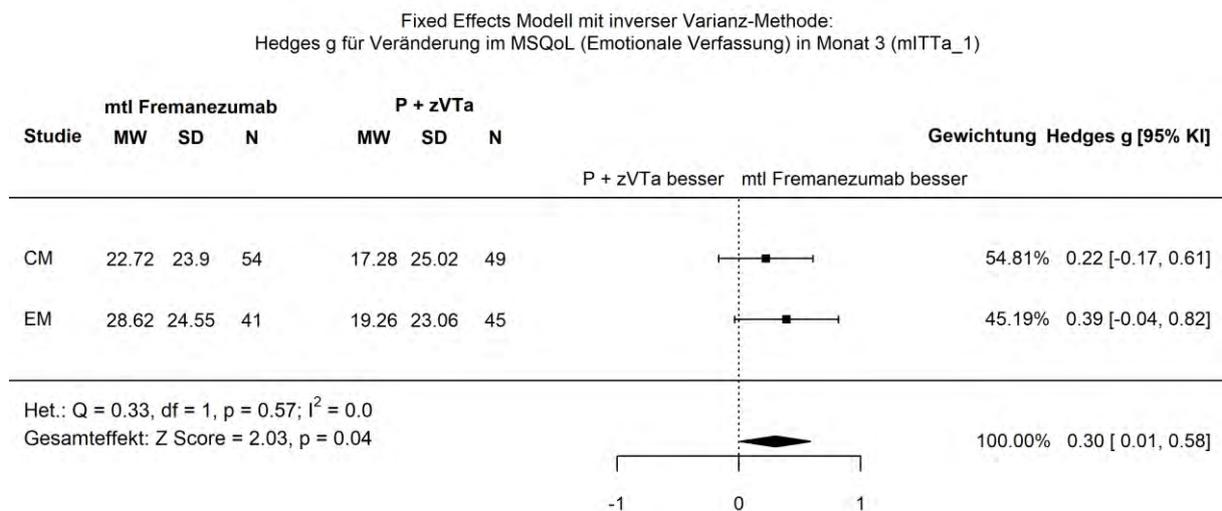


Abbildung 8-50: Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

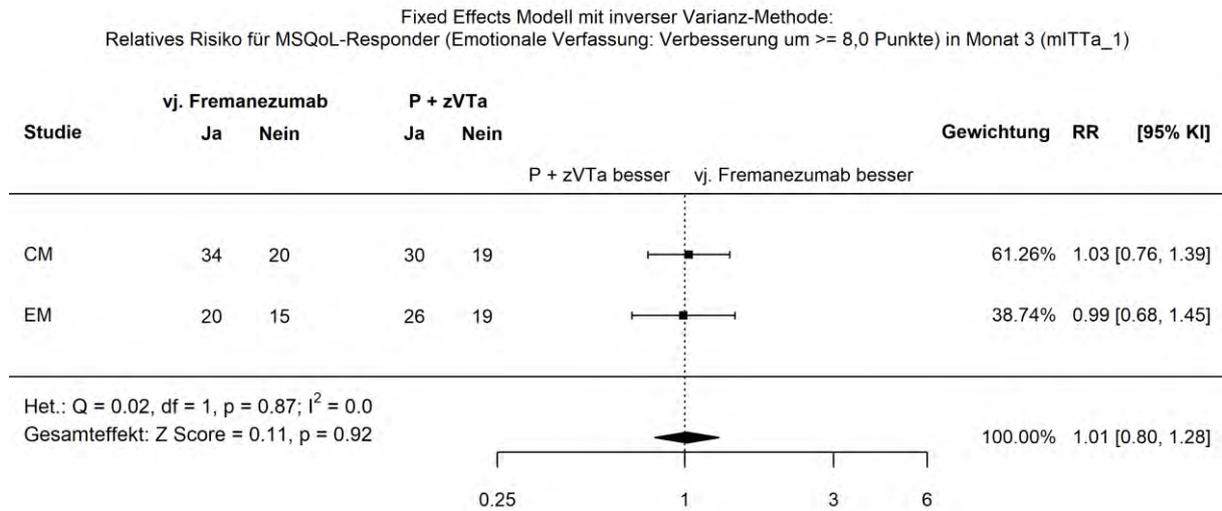


Abbildung 8-51: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

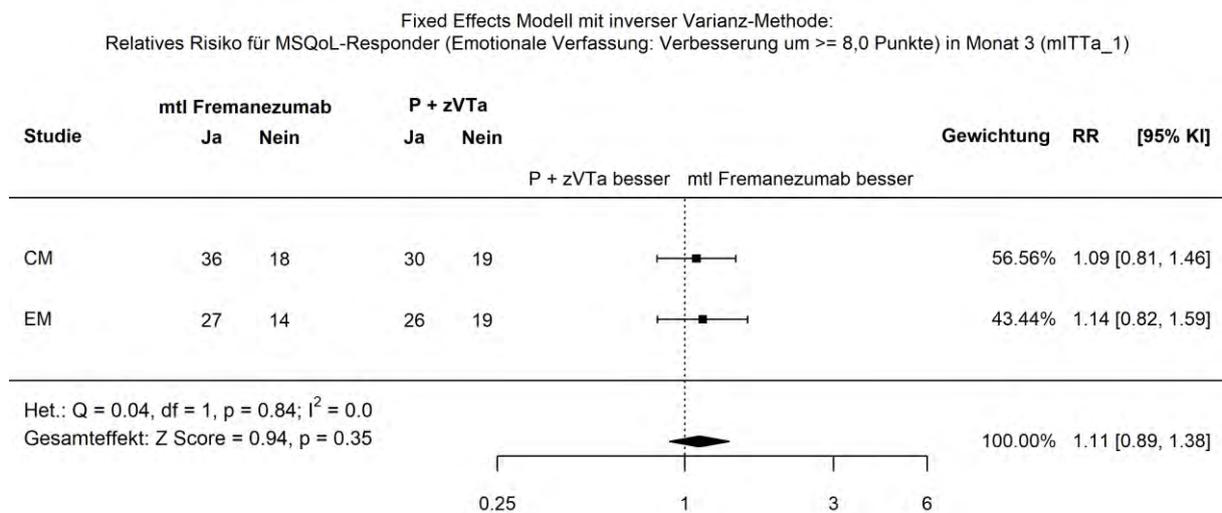


Abbildung 8-52: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

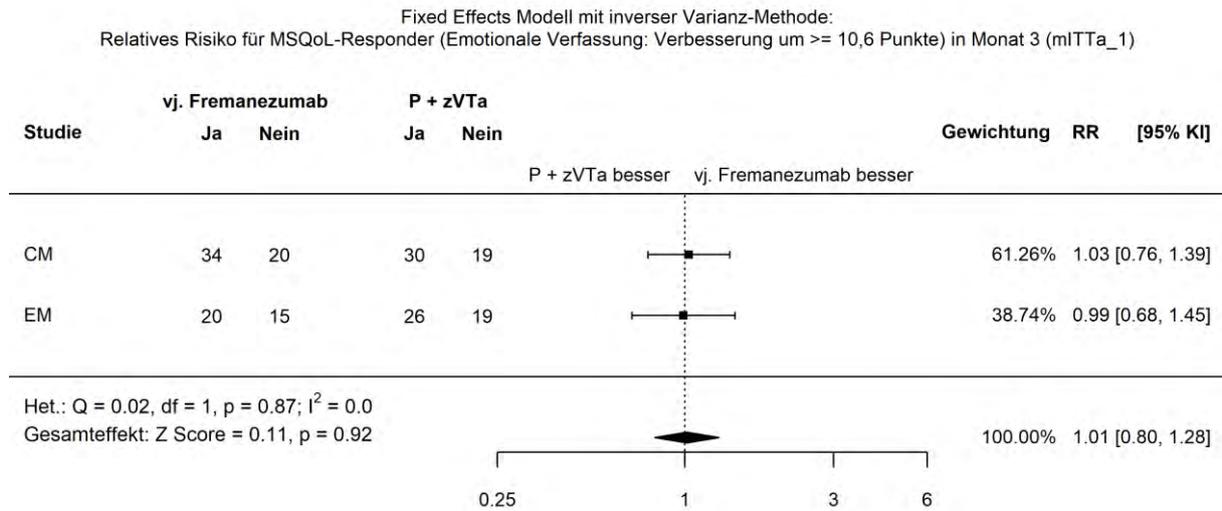


Abbildung 8-53: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte) in Monat 3 (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

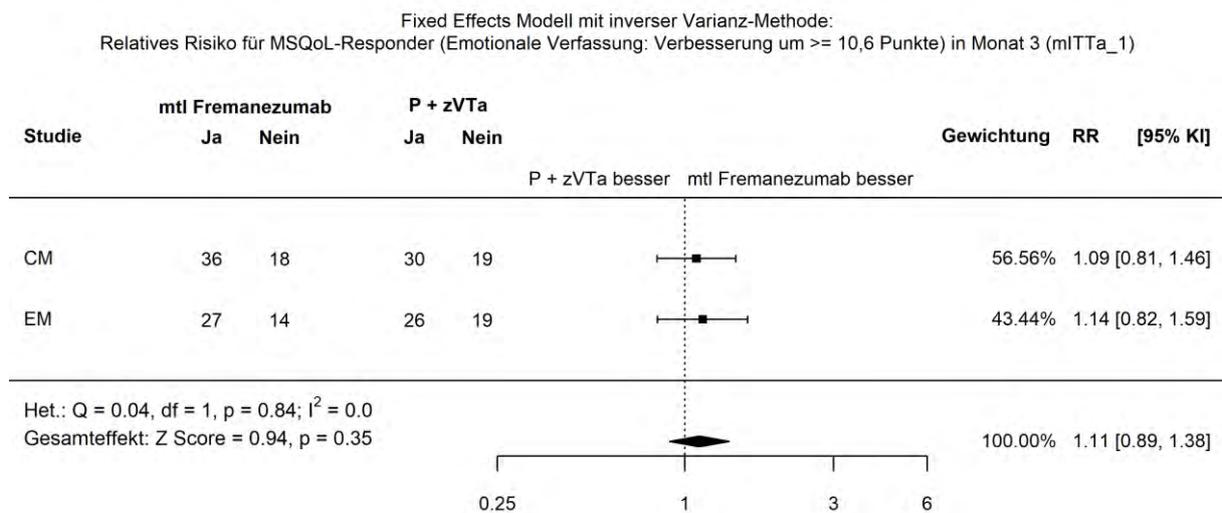


Abbildung 8-54: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte) in Monat 3 (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

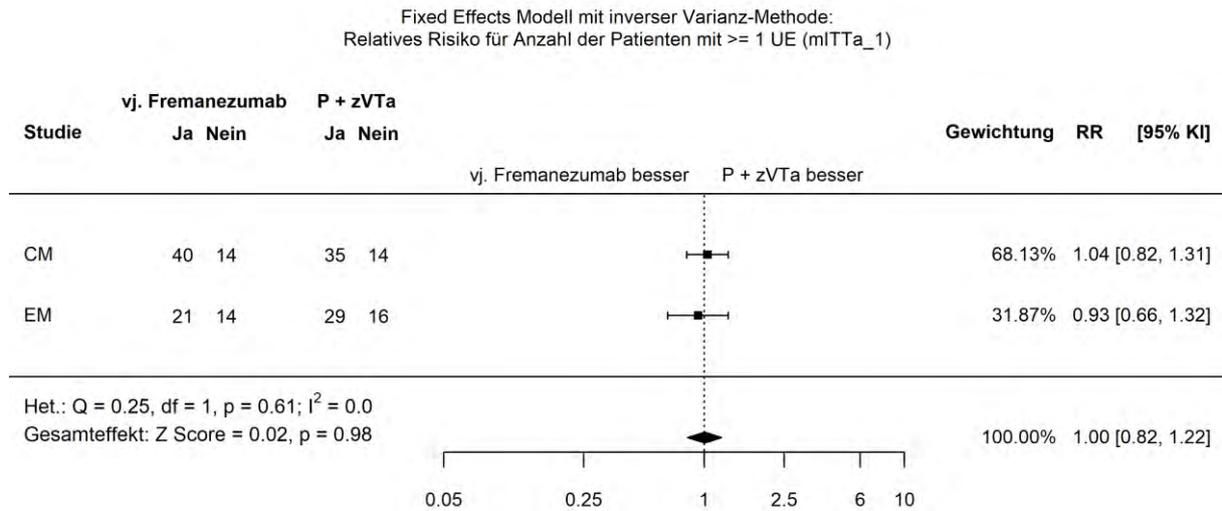


Abbildung 8-55: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

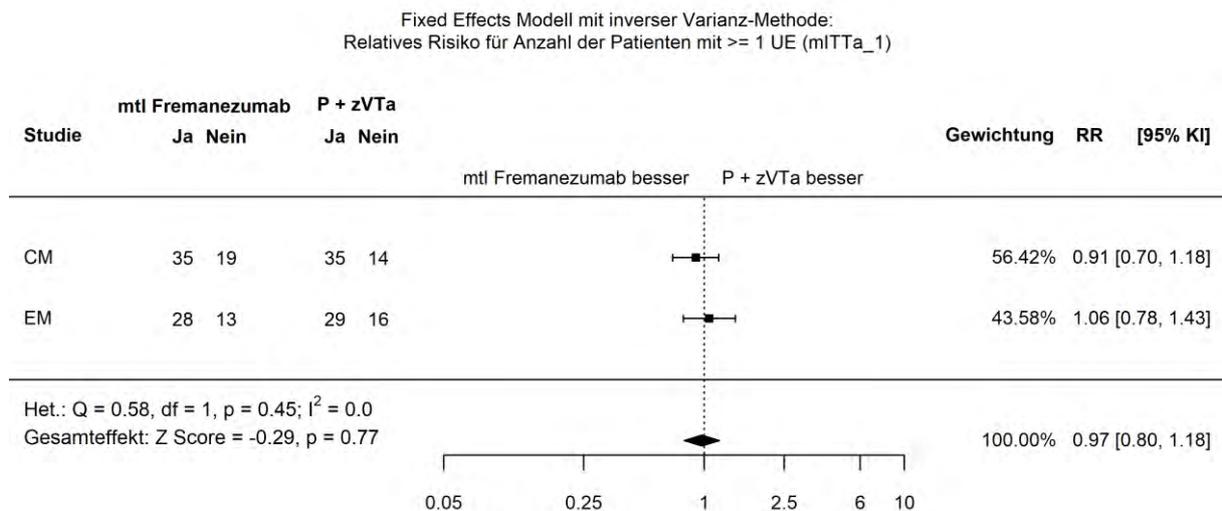


Abbildung 8-56: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

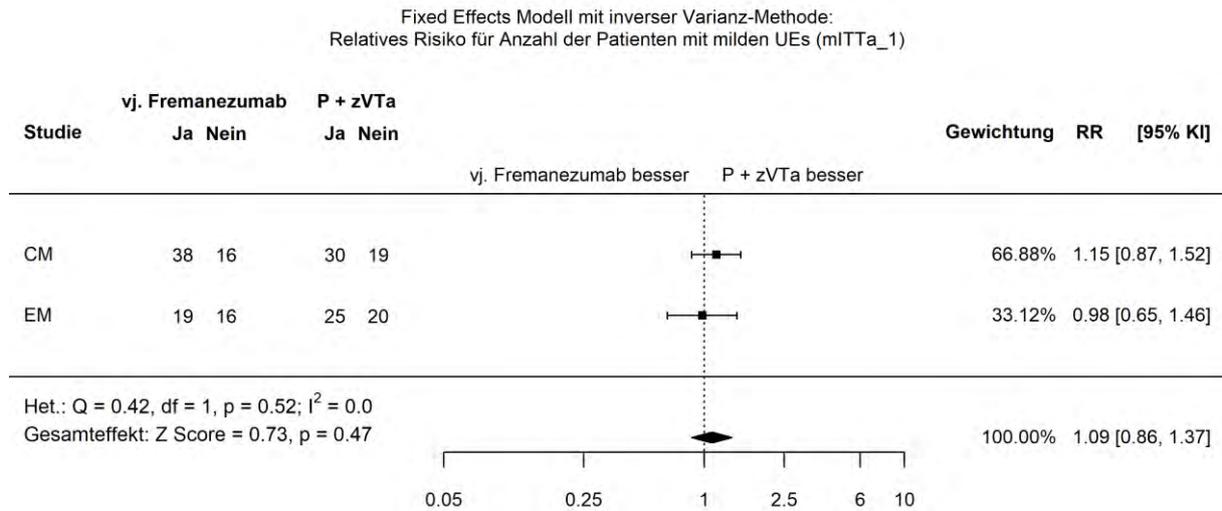


Abbildung 8-57: Anzahl der Patienten mit milden UEs (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

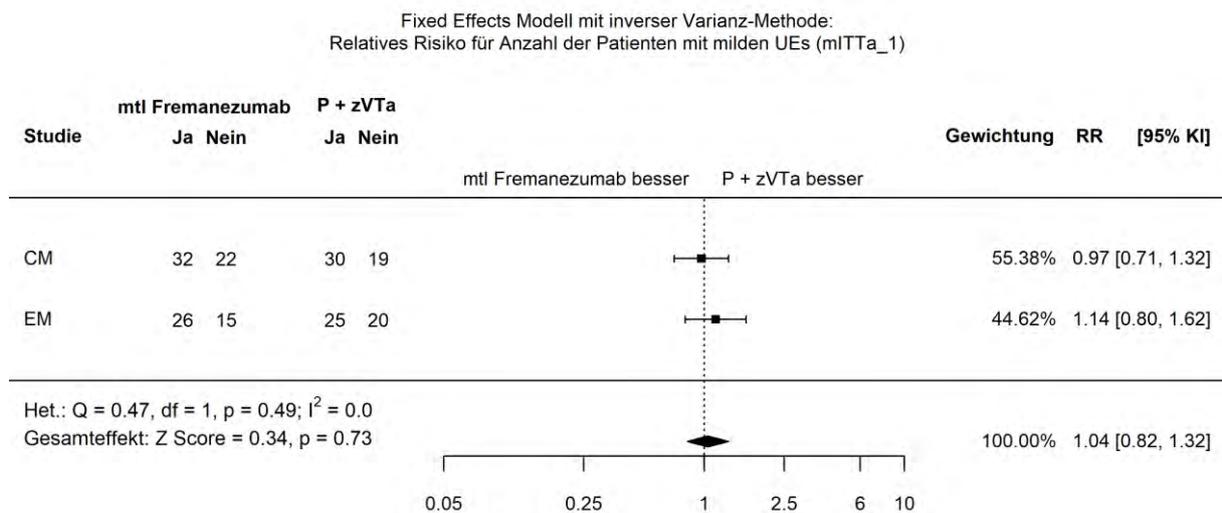


Abbildung 8-58: Anzahl der Patienten mit milden UEs (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

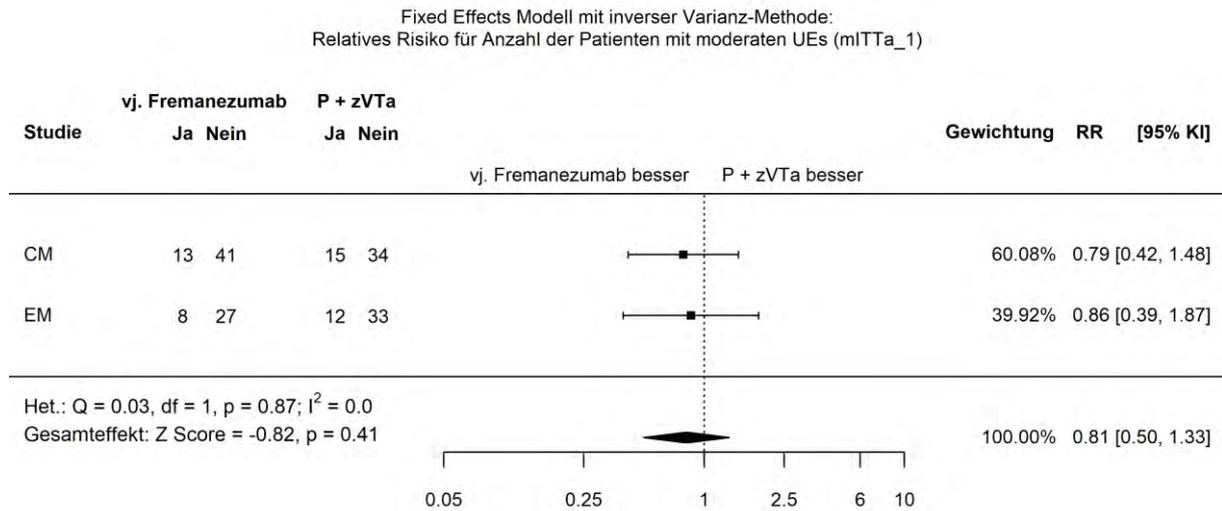


Abbildung 8-59: Anzahl der Patienten mit moderaten UEs (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

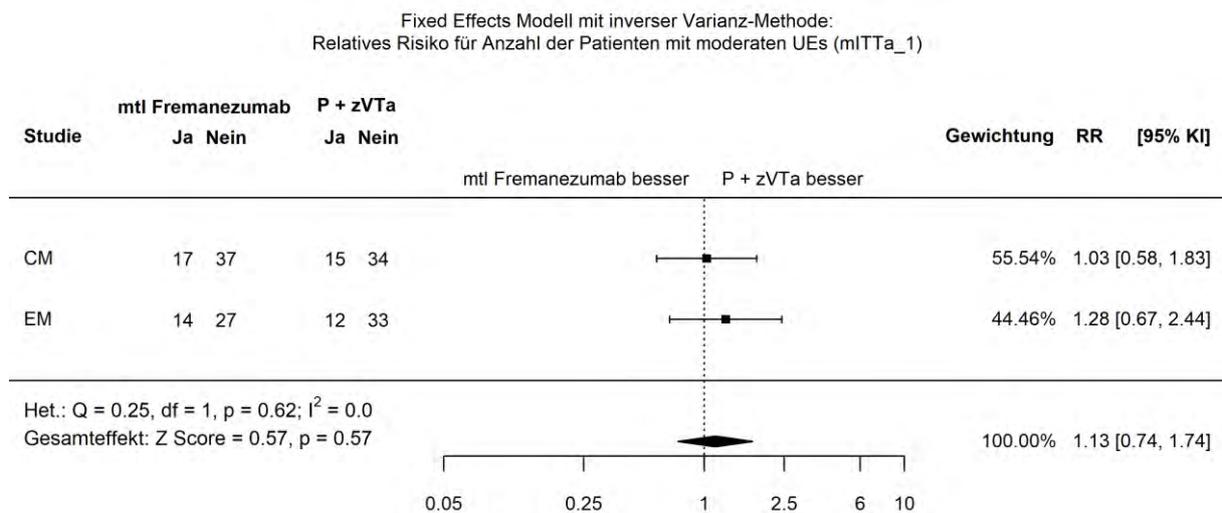


Abbildung 8-60: Anzahl der Patienten mit moderaten UEs (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

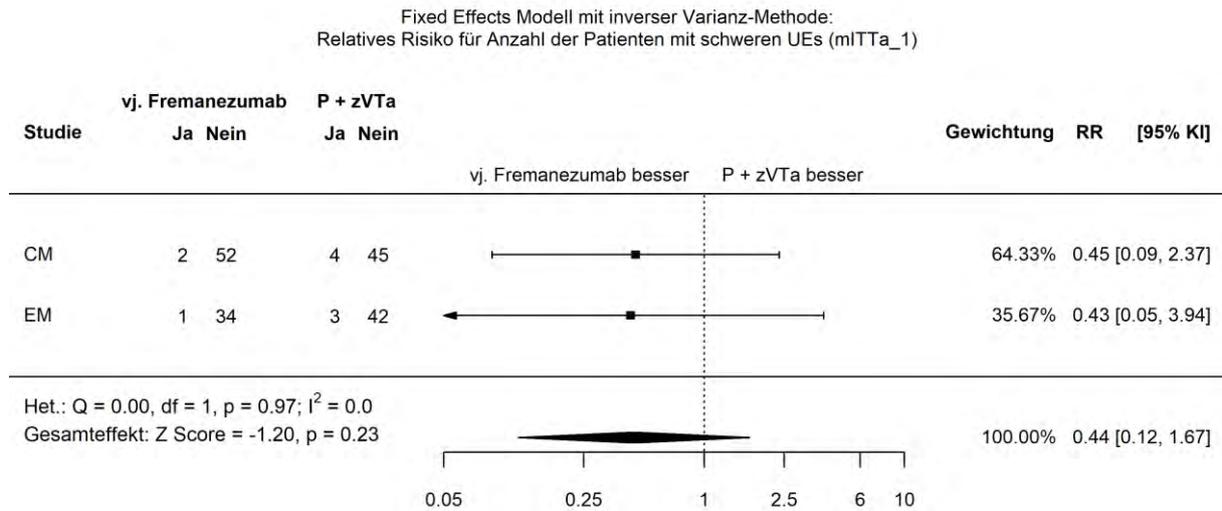


Abbildung 8-61: Anzahl der Patienten mit schweren UEs (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

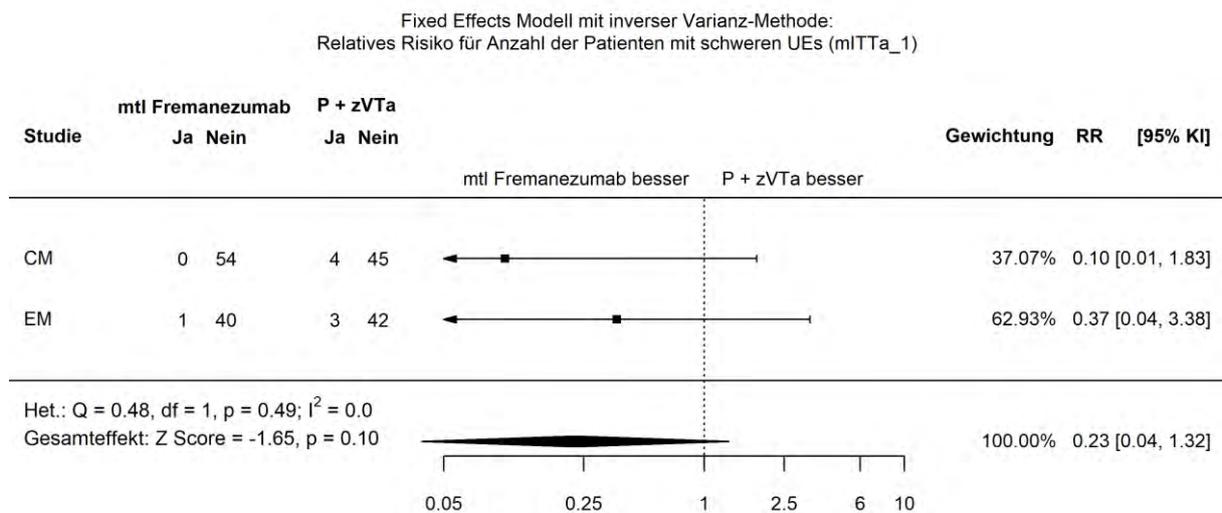


Abbildung 8-62: Anzahl der Patienten mit schweren UEs (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

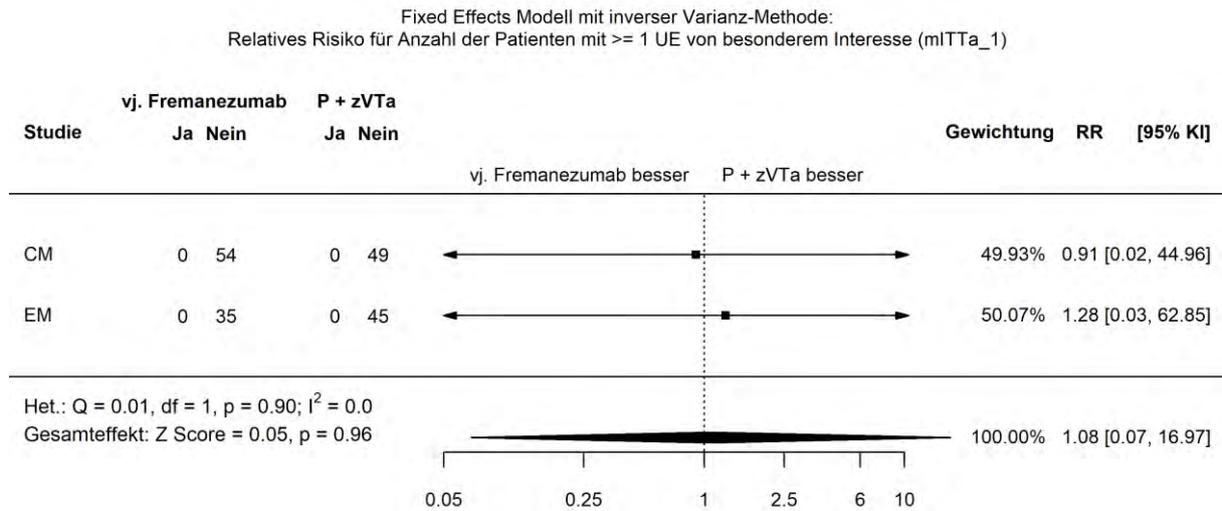


Abbildung 8-63: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

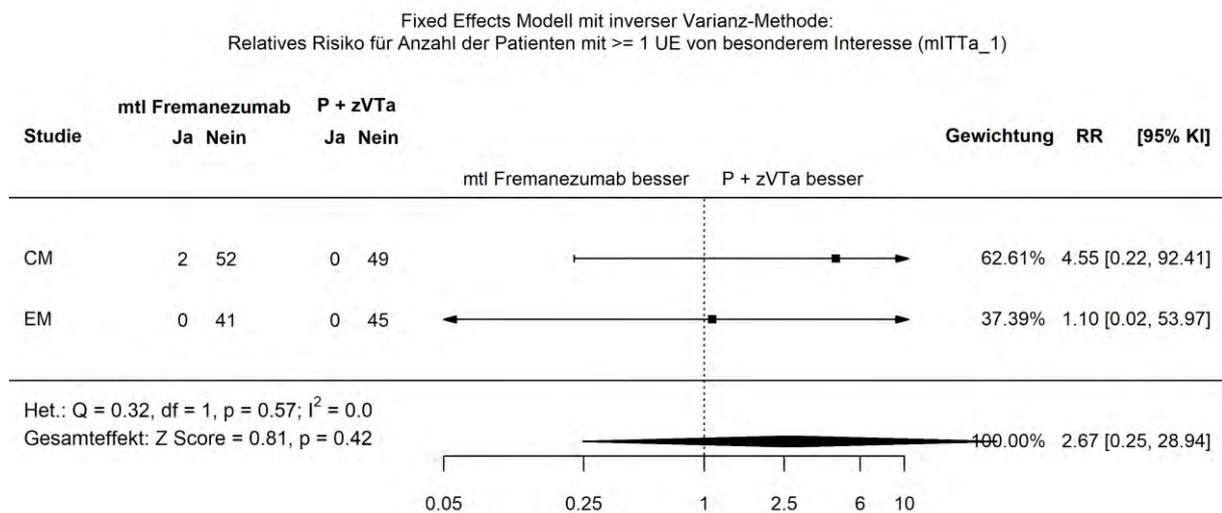


Abbildung 8-64: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

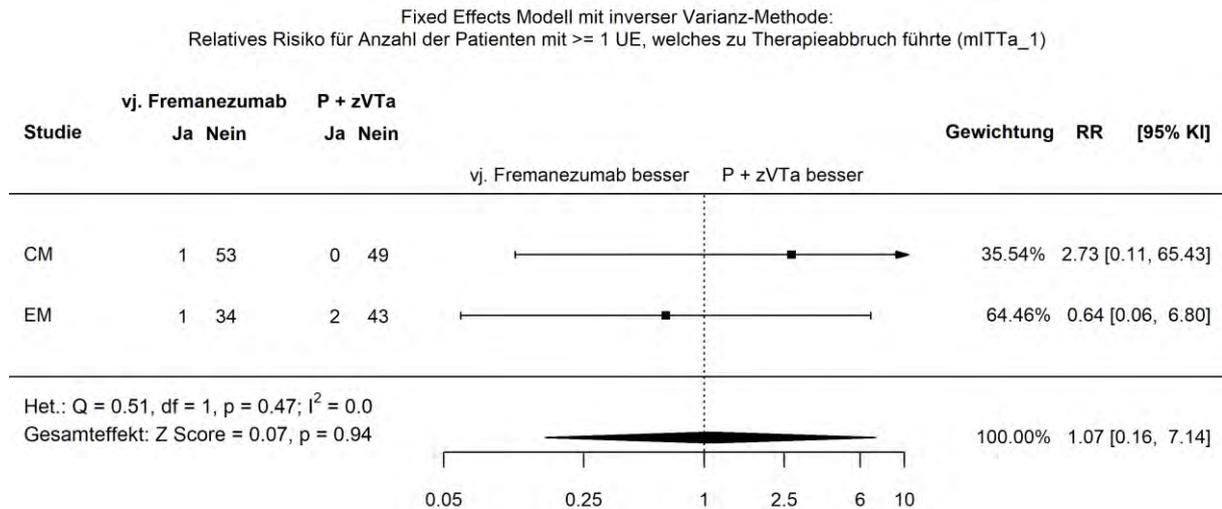


Abbildung 8-65: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

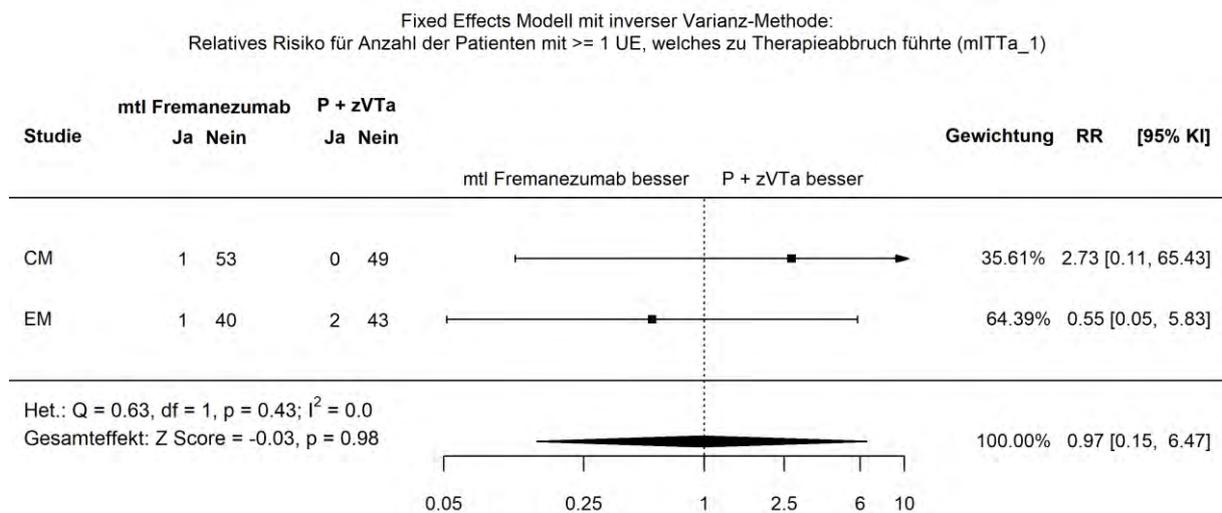


Abbildung 8-66: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte (monatliche Dosierung Fremanezumab)

Addendum Modul 4A: Teilpopulation a (Add-on)

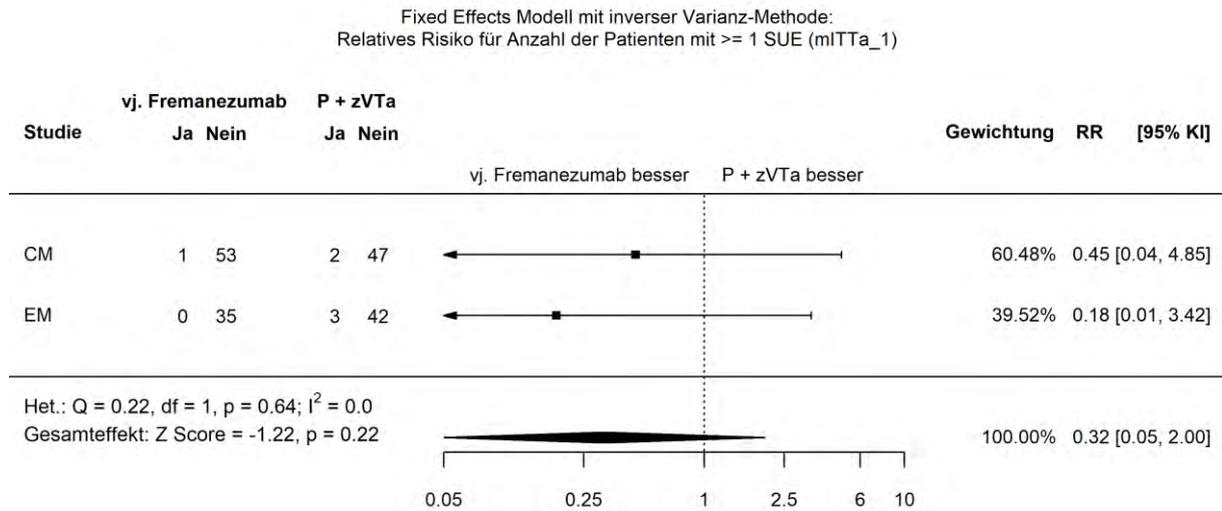


Abbildung 8-67: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE (vierteljährliche Dosierung Fremanezumab)

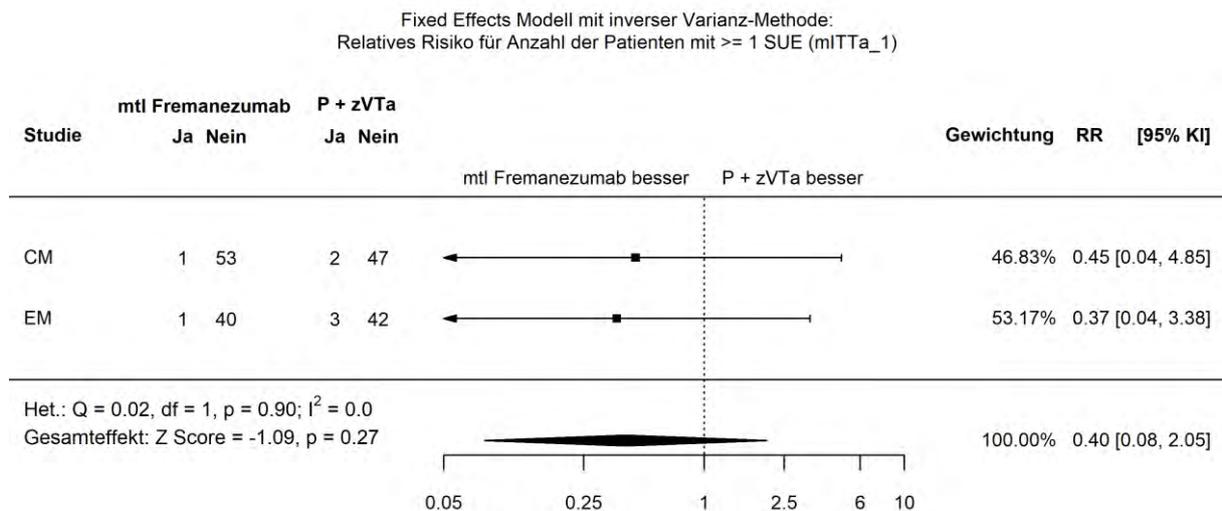


Abbildung 8-68: Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE (monatliche Dosierung Fremanezumab)

9 Referenzen

1. Teva GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fremanezumab (Ajoovy®). Modul 4A.
2. Teva GmbH 2019. Fachinformation AJOVY® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze - Stand: März 2019.
3. Teva GmbH 2019. Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss Erenumab.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0.

**Zusatzanalysen zum Dossier zur
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Fremanezumab (AJOVY®)

Teva GmbH

Addendum Modul 4A – Teilpopulation c

Zusatzanalysen zur Stellungnahme

*Zusatznutzen von Fremanezumab in der Patientenpopulation c:
Patienten, die auf mindestens 2 Vortherapien nicht angesprochen oder
diese nicht vertragen haben*

Daten der FOCUS-Studie (TEV48125-CNS-30068)

Stand: 05.09.2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Einleitung.....	9
2. Bildung der Teilpopulation mITTc-G.....	9
3. Ergebnisse der mITTc-G im Vergleich zur mITTc.....	12
4. Subgruppenergebnisse der mITTc-G (analog zu Galcanezumab).....	38
5. Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen der Population mITTc-G aus der FOCUS-Studie	42
6. Anhang: Einzelergebnisse mITTc-G-Population der Studie FOCUS	44
7. Anhang: Subgruppenergebnisse mITTc-G (analog zu Galcanezumab).....	100
8. Referenzen	184

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTc- und mITTc-G-Population der FOCUS-Studie 12

Tabelle 2-2: Anzahl der Patienten mit Vortherapien der 4 Wirkstoffklassen (Beta-Blocker oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin) in der mITTc-G-Population der FOCUS-Studie 16

Tabelle 2-3: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der mITTc- und mITTc-G-Patientenpopulationen der FOCUS-Studie 18

Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der mITTc- und mITTc-G-Populationen der FOCUS-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators 39

Tabelle 5-1: Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote) – mITTc-G 44

Tabelle 5-2: Veränderung der durchschnittlichen MMD – mITTc-G..... 45

Tabelle 5-3: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTc-G..... 46

Tabelle 5-4: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTc-G..... 48

Tabelle 5-5: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTc-G..... 49

Tabelle 5-6: MHD – mITTc-G..... 50

Tabelle 5-7: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD – mITTc-G 51

Tabelle 5-8: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – mITTc-G..... 53

Tabelle 5-9: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTc-G 54

Tabelle 5-10: Tage mit Photophobie oder Phonophobie – mITTc-G 55

Tabelle 5-11: MAHMD – mITTc-G 56

Tabelle 5-12: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – mITTc-G 57

Tabelle 5-13: HIT-6 – mITTc-G (Rücklaufquote)..... 58

Tabelle 5-14: Veränderung im HIT-6 – mITTc-G 59

Tabelle 5-15: HIT-6 Responder – mITTc-G 60

Tabelle 5-16: MIDAS – mITTc-G (Rücklaufquote) 61

Tabelle 5-17: Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) – mITTc-G..... 62

Tabelle 5-18: Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) – mITTc-G..... 63

Tabelle 5-19: EQ-5D-5L VAS – mITTc-G (Rücklaufquote)..... 64

Tabelle 5-20: Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – mITTc-G 65

Tabelle 5-21: WPAI (Absentismus) – mITTc-G (Rücklaufquote) 66

Tabelle 5-22: Veränderung im WPAI (Absentismus) – mITTc-G 67

Tabelle 5-23: WPAI (Präsentismus) – mITTc-G (Rücklaufquote)..... 68

Tabelle 5-24: Veränderung im WPAI (Präsentismus) – mITTc-G 69

Tabelle 5-25: WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTc-G (Rücklaufquote) 70

Tabelle 5-26: Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTc-G.....	71
Tabelle 5-27: WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTc-G (Rücklaufquote).....	72
Tabelle 5-28: Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTc-G.....	73
Tabelle 5-29: MSQoL – mITTc-G (Rücklaufquote).....	74
Tabelle 5-30: Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTc-G.....	75
Tabelle 5-31: Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTc-G.....	76
Tabelle 5-32: Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTc-G.....	77
Tabelle 5-33: MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) – mITTc-G.....	78
Tabelle 5-34: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) – mITTc-G.....	79
Tabelle 5-35: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 7,9$ Punkte) – mITTc-G.....	80
Tabelle 5-36: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte) – mITTc-G.....	81
Tabelle 5-37: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte) – mITTc-G.....	82
Tabelle 5-38: Überlebensrate – mITTc-G.....	83
Tabelle 5-39: UEs – mITTc-G.....	84
Tabelle 5-40: UEs von besonderem Interesse – mITTc-G.....	86
Tabelle 5-41: UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc-G.....	87
Tabelle 5-42: Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTc-G.....	98
Tabelle 5-43: SUEs – mITTc-G.....	99
Tabelle 6-1: Interaktionstests Teil 1: MMD.....	101
Tabelle 6-2: Interaktionstests Teil 2: MMD.....	101
Tabelle 6-3: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: MMD.....	102
Tabelle 6-4: Interaktionstests Teil 1: Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 %.....	104
Tabelle 6-5: Interaktionstests Teil 2: Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 %.....	104
Tabelle 6-6: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 %.....	105
Tabelle 6-7: Interaktionstests Teil 1: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere.....	107
Tabelle 6-8: Interaktionstests Teil 2: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere.....	107
Tabelle 6-9: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere.....	108
Tabelle 6-10: Interaktionstests Teil 1: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere.....	111
Tabelle 6-11: Interaktionstests Teil 2: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere.....	111

Tabelle 6-12: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	112
Tabelle 6-13: Interaktionstests Teil 1: MHD	114
Tabelle 6-14: Interaktionstests Teil 2: MHD	114
Tabelle 6-15: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: MHD	115
Tabelle 6-16: Interaktionstests Teil 1: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD.....	117
Tabelle 6-17: Interaktionstests Teil 2: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD.....	117
Tabelle 6-18: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD.....	118
Tabelle 6-19: Interaktionstests Teil 1: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen ...	121
Tabelle 6-20: Interaktionstests Teil 2: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen ...	121
Tabelle 6-21: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen.....	122
Tabelle 6-22: Interaktionstests Teil 1: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen	124
Tabelle 6-23: Interaktionstests Teil 2: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen	124
Tabelle 6-24: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen	125
Tabelle 6-25: Interaktionstests Teil 1: Tage mit Photophobie oder Phonophobie.....	130
Tabelle 6-26: Interaktionstests Teil 2: Tage mit Photophobie oder Phonophobie.....	130
Tabelle 6-27: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: Tage mit Photophobie oder Phonophobie.....	131
Tabelle 6-28: Interaktionstests Teil 1: MAHMD	134
Tabelle 6-29: Interaktionstests Teil 2: MAHMD	134
Tabelle 6-30: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: MAHMD	135
Tabelle 6-31: Interaktionstests Teil 1: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation.....	138
Tabelle 6-32: Interaktionstests Teil 2: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation.....	138
Tabelle 6-33: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation.....	139
Tabelle 6-34: Interaktionstests Teil 1: Veränderung im HIT-6.....	141
Tabelle 6-35: Interaktionstests Teil 2: Veränderung im HIT-6.....	141
Tabelle 6-36: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: Veränderung im HIT-6.....	142
Tabelle 6-37: Interaktionstests Teil 1: HIT-6-Responder	144
Tabelle 6-38: Interaktionstests Teil 2: HIT-6-Responder	144
Tabelle 6-39: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: HIT-6-Responder	145

Tabelle 6-40: Interaktionstests Teil 1: MIDAS (Gesamtscore)	147
Tabelle 6-41: Interaktionstests Teil 2: MIDAS (Gesamtscore)	147
Tabelle 6-42: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: MIDAS (Gesamtscore).....	148
Tabelle 6-43: Interaktionstests Teil 1: MIDAS (Grad der Behinderung)	149
Tabelle 6-44: Interaktionstests Teil 2: MIDAS (Grad der Behinderung)	149
Tabelle 6-45: Interaktionstests Teil 1: Veränderung der VAS im EQ-5D-5L	150
Tabelle 6-46: Interaktionstests Teil 2: Veränderung der VAS im EQ-5D-5L	150
Tabelle 6-47: Interaktionstests Teil 1: WPAI (Absentismus)	152
Tabelle 6-48: Interaktionstests Teil 2: WPAI (Absentismus)	152
Tabelle 6-49: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: WPAI (Absentismus)	153
Tabelle 6-50: Interaktionstests Teil 1: WPAI (Präsentismus).....	154
Tabelle 6-51: Interaktionstests Teil 2: WPAI (Präsentismus).....	154
Tabelle 6-52: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: WPAI (Präsentismus).....	155
Tabelle 6-53: Interaktionstests Teil 1: WPAI (Gesamteinschränkung)	156
Tabelle 6-54: Interaktionstests Teil 2: WPAI (Gesamteinschränkung)	156
Tabelle 6-55: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: WPAI (Gesamteinschränkung) ..	157
Tabelle 6-56: Interaktionstests Teil 1: WPAI (Aktivitätseinschränkung).....	159
Tabelle 6-57: Interaktionstests Teil 2: WPAI (Aktivitätseinschränkung).....	159
Tabelle 6-58: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: WPAI (Aktivitätseinschränkung)	160
Tabelle 6-59: Interaktionstests Teil 1: MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion).....	161
Tabelle 6-60: Interaktionstests Teil 2: MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion).....	161
Tabelle 6-61: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)	162
Tabelle 6-62: Interaktionstests Teil 1: MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion)	164
Tabelle 6-63: Interaktionstests Teil 2: MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion)	165
Tabelle 6-64: Interaktionstests Teil 1: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion)	166
Tabelle 6-65: Interaktionstests Teil 2: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion)	166
Tabelle 6-66: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion).....	167
Tabelle 6-67: Interaktionstests Teil 1: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 5,0$ Punkte)	169
Tabelle 6-68: Interaktionstests Teil 2: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 5,0$ Punkte)	169

Tabelle 6-69: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 5,0$ Punkte)	170
Tabelle 6-70: Interaktionstests Teil 1: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 7,9$ Punkte)	171
Tabelle 6-71: Interaktionstests Teil 2: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 7,9$ Punkte)	171
Tabelle 6-72: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 7,9$ Punkte)	172
Tabelle 6-73: Interaktionstests Teil 1: MSQoL (Emotionale Verfassung)	175
Tabelle 6-74: Interaktionstests Teil 2: MSQoL (Emotionale Verfassung)	176
Tabelle 6-75: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: MSQoL (Emotionale Verfassung)	177
Tabelle 6-76: Interaktionstests Teil 1: MSQoL (Emotionale Verfassung, $\geq 8,0$ Punkte)	178
Tabelle 6-77: Interaktionstests Teil 2: MSQoL (Emotionale Verfassung, $\geq 8,0$ Punkte)	178
Tabelle 6-78: Interaktionstests Teil 1: MSQoL (Emotionale Verfassung $\geq 10,6$ Punkte)	179
Tabelle 6-79: Interaktionstests Teil 2: MSQoL (Emotionale Verfassung $\geq 10,6$ Punkte)	179
Tabelle 6-80: Interaktionstests Teil 1: Sicherheit	180
Tabelle 6-81: Interaktionstests Teil 2: Sicherheit	181
Tabelle 6-82: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen: Sicherheit	182

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimension-5 response level version
HIT-6	6-Item Headache Impact Test
MAHMD	monthly acute headache medication days
MHD	monthly headache days of at least moderate severity (Tage mit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat)
mITTc	modified intention-to-treat Population c (ursprüngliches Fremanezumab Dossier)
mITTc-G	modified intention-to-treat Population c-Galcanezumab (analog Galcanezumab)
MMD	monatliche Migränetage
MSQoL	Migraine-Specific Quality of Life
mtl.	monatliche Dosierung Fremanezumab
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
vj.	vierteljährliche Dosierung Fremanezumab
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1. Einleitung

Teva reicht ergänzend zu der beiliegenden Stellungnahme neue Auswertungen der FOCUS-Studie auf Basis der Selektion auf Patienten mit fehlender Wirksamkeit und fehlender Verträglichkeit auf ≥ 2 Vortherapien der vier Wirkstoffklassen gemäß G-BA (Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin) nach. Im Folgenden wird detailliert auf die Unterschiede dieser neuen Teilpopulation im Vergleich zu der mit dem Fremanezumab Dossier im Mai 2019 eingereichten Teilpopulation eingegangen, welche Ergebnisse sich zeigen und wie diese den Zusatznutzen von Fremanezumab unterstreichen.

2. Bildung der Teilpopulation mITTC-G

Im Rahmen des vorgelegten AMNOG-Dossiers zu Fremanezumab erfolgte die Selektion der Patientenpopulation c (mITTC; Patienten, für die nur noch die Therapie mit Best Supportive Care (BSC) in Frage kommt) aus der FOCUS-Studie (TEV48125-CNS-30068) folgendermaßen:

- Einschluss der Patienten, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) führt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch zu Fremanezumab vom 11. Mai 2017 an, dass „[...] Nur für den Fall, dass Patienten auch auf Valproinsäure bzw. Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht angesprochen haben bzw. sie nicht vertragen werden oder die Patienten für diese Wirkstoffe nicht geeignet sind, [...] die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC)“ ist. „[...] Die Geschäftsstelle weist Teva darauf hin, dass dokumentiert werden sollte, dass alle unter a) und b) genannten Wirkstoffe bzw. pharmakologischen Wirkstoffklassen zur Behandlung der Patienten vom Studienarzt in Erwägung gezogen wurden, bevor eine BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wird.“ In Deutschland ist Valproinsäure gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) grundsätzlich zur Behandlung der Migräne im Off-Label-Use nur dann verordnungsfähig, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“ [1]. Für einen Patienten, der eine Valproinsäure-Therapie initiierte, sind folglich alle anderen Therapien bereits nicht mehr erfolgreich oder kontraindiziert. Eine Therapie mit Valproat wird zu jedem Zeitpunkt von einem behandelnden Arzt nur dann durchgeführt, wenn andere Therapien in der jeweiligen Therapiesituation nicht mehr angewendet werden können. Um eine solche Therapiesituation zu beschreiben, kann zum Beispiel das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zitiert werden, welches in seinem „Leitfaden für medizinische Fachkräfte“ anführt, dass die Therapie mit Valproat aufgrund des erhöhten Risikos für Entwicklungsstörungen für Kinder im Mutterleib generell streng abzuwägen ist. Die Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte stets vor dem Hintergrund der Frage, ob wirklich keine therapeutische Alternative für die Patientin verfügbar ist, diskutiert werden [2]. In Anbetracht dessen, dass ca. 80 % der Migränepatienten weiblich sind [3], ist die Anwendung von Valproat in diesem Zusammenhang klar als letzte Therapieoption zu sehen.

Auf dieser Grundlage wurde die Teilpopulation c selektiert. Teva erkennt aber auch die hohe Relevanz der Selektion anhand von mindestens 2 Vortherapien aus den 4 Wirkstoffklassen an und beschreibt im Folgenden die Selektion dieser bewertungsrelevanten Teilpopulation.

In Rahmen der anderen Nutzenbewertungsverfahren zu den neuen CGRP-Antikörpern in der Indikation Migräneprophylaxe (Erenumab (Aimovig[®]) und Galcanezumab (Emgality[®])) wurde vom G-BA in den entsprechend stattgefundenen Beratungsgesprächen (Erenumab: Beratungsgespräch vom 28. September 2017; Galcanezumab: 2017-B-299 am 7. Mai 2018) darauf hingewiesen, „dass in der Behandlungssituation der Migräneprophylaxe idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollen, aber es nicht zwingend vorausgesetzt werden kann, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor Best Supportive Care in Frage kommt. Daher kann im Rahmen einer Studie die Behandlung mit Best Supportive Care in Patientenpopulation c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Gruppe a¹) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.“ [4; 5] Diese Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wird in den IQWiG-Bewertungen A18-71 und A19-28 sowie im G-BA-Beschluss zu Erenumab vom 02.05.2019 bestätigt [6-8]. In der Nutzenbewertung zu Fremanezumab führt das IQWiG ebenfalls an, dass, analog zu den anderen Verfahren, zur Beantwortung der Fragestellung 3/Teilpopulation c (Patienten, für die nur noch die Therapie mit Best Supportive Care in Frage kommt) die relevante Teilpopulation auf mindestens 2 Vortherapien nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben sollte [9].

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu der angewendeten zweckmäßigen Vergleichstherapie des Verfahrens von Galcanezumab herzustellen und der IQWiG-Bewertung zu Fremanezumab zu entsprechen, wurde die Patientenpopulation mITTc-G (analog zum Galcanezumab-Vorgehen) gebildet. Dies dient als Ergänzung der Darstellung des Zusatznutzens von Fremanezumab in der Patientenpopulation c, für die nur noch eine Therapie mit BSC in Frage kommt.

Selektion der Patienten für Patientenpopulation mITTc-G gemäß den Vorgaben des G-BA und in Anlehnung an das Galcanezumab-Nutzendossier

Für die Nutzenbewertung von Galcanezumab wurde bei der Selektion der Patienten, für die nur noch die Therapie mit BSC in Frage kommt, das Kriterium der Vorbehandlung mit mindestens 2 der folgenden Vortherapien (Wirkstoffklassen) Beta-Blocker [Metoprolol oder Propranolol], Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin verwendet. Der pharmazeutische Unternehmer Lilly beruft sich hierbei auf ein am 7. März 2018 zu Galcanezumab stattgefundenes Beratungsgespräch, in dem der G-BA ausführt, „dass im Rahmen einer Studie für die Beantwortung der Fragestellung c BSC als zVT infrage kommt, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei prophylaktische Medikationen (Wirkstoffklassen der ZVT für Fragestellung A, also Metoprolol und/oder Propranolol [Antihypertensiva], Flunarizin [Kalziumkanal-

¹ 4 Wirkstoffklassen: Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin

Blocker], Topiramat [Antikonvulsiva] und Amitriptylin [Antidepressiva]) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben“ [4].

Um den Zusatznutzen für die Teilpopulation c darzustellen, wurde anhand der vorgenannten Einschlusskriterien, die auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu Fremanezumab als relevant für die Fragestellung 3/Teilpopulation c anführt, auf Basis der Daten der FOCUS-Studie die mITT-G gebildet. Die Selektion der mITTc-G (analog zu Galcanezumab) erfolgte durch:

- Einschluss der Patienten **in den jeweiligen Behandlungsarmen**, die auf **mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen)** nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin.

Anders als in der im Mai 2019 vorgelegten mITTc fällt bei der Selektion der mITTc-G die Bedingung einer erfolgten Vortherapie mit Valproinsäure weg.

Teva ist der Ansicht, dass die initial selektierte Teilpopulation c (mITTc) grundsätzlich angemessen ist, um den Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zVTc (BSC) darzustellen, da sie sich streng an die Vorgaben der Anlage VI der AM-RL hält. Teva erkennt aber an, dass die Ergebnisse der mITTc-G gemäß dem Kriterium des Therapieversagens auf mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin bewertungsrelevant sind.

3. Ergebnisse der mITTc-G im Vergleich zur mITTc

In der folgenden Tabelle 3-1 wird das Ausmaß des Zusatznutzens der mITTc, wie er im Rahmen des Nutzendossiers zu Fremanezumab beim G-BA eingereicht wurde, dem der neu selektierten Teilpopulation mITTc-G gegenübergestellt.

Tabelle 3-1: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTc- und mITTc-G-Population der FOCUS-Studie

Endpunkt	Eingereichtes Fremanezumab-Dossier		Analog Galcanezumab-Dossier	
	mITTc: Nicht-Ansprechen ¹ auf Vortherapie Valproinsäure		mITTc-G: Nicht-Ansprechen auf ≥ 2 Vortherapien ²	
	In Monat 3	Über 12 Wochen	In Monat 3	Über 12 Wochen
Dimension: Mortalität				
Überleben	-		-	
Dimension: Morbidität				
Veränderung der durchschnittlichen MMD	•• (für mtl.)	••	••	••
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 % (klinisch relevant)	••	••	••	••
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	•• (für mtl.)	••	••	••
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	•• (für mtl.)	•• (für mtl.)	-	•• (für mtl.)
Veränderung der MHD	•• (für mtl.)	••	••	••
Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD	••	••	••	••

Endpunkt	Eingereichtes Fremanezumab-Dossier		Analog Galcanezumab-Dossier	
	mITTc: Nicht-Ansprechen ¹ auf Vortherapie Valproinsäure		mITTc-G: Nicht-Ansprechen auf ≥ 2 Vortherapien ²	
	In Monat 3	Über 12 Wochen	In Monat 3	Über 12 Wochen
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	-	-	-	•• (für mtl.)
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	• (für mtl.)	•	•	•
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie	•	•	• (für mtl.)	•
Veränderung der MAHMD	• (für mtl.)	•	•	•
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	• (für mtl.)	•	•	•
Kopfschmerz-bedingte Beeinträchtigung: Veränderung im HIT-6	• (für mtl.)	n/a	•	n/a
Kopfschmerz-bedingte Beeinträchtigung: HIT-6 Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)	•	n/a	•	n/a
Kopfschmerz-bedingte Behinderung: Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)	-	n/a	• (für mtl.)	n/a
Kopfschmerz-bedingte Behinderung: Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	-	n/a	• (für mtl.)	n/a

Endpunkt	Eingereichtes Fremanezumab-Dossier		Analog Galcanezumab-Dossier	
	mITTC: Nicht-Ansprechen ¹ auf Vortherapie Valproinsäure		mITTC-G: Nicht-Ansprechen auf ≥ 2 Vortherapien ²	
	In Monat 3	Über 12 Wochen	In Monat 3	Über 12 Wochen
Allgemeine Gesundheit: Veränderung im VAS des EQ-5D-5L	-	n/a	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Absentismus)	-	n/a	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Präsentismus)	-	n/a	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Gesamteinschränkung)	● (für mtl.)	n/a	● (für mtl.)	n/a
Tägliche Aktivitäten außerhalb der Arbeit: Veränderung im WPAI (Domäne: Aktivitätsbeeinträchtigung)	● (für mtl.)	n/a	●	n/a
Dimension: Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	● (für mtl.)	n/a	● (für mtl.)	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	● (für mtl.)	n/a	●	n/a
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	● (für mtl.)	n/a	● (für mtl.)	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis ≥ 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	●	n/a	●	n/a

Endpunkt	Eingereichtes Fremanezumab-Dossier		Analog Galcanezumab-Dossier	
	mITTc: Nicht-Ansprechen ¹ auf Vortherapie Valproinsäure		mITTc-G: Nicht-Ansprechen auf ≥ 2 Vortherapien ²	
	In Monat 3	Über 12 Wochen	In Monat 3	Über 12 Wochen
MSQoL (Domäne: Emotionale Verfassung)	-	n/a	● (für mtl.)	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis ≥ 10,6 Punkte (Domäne: Emotionale Verfassung)	-	n/a	●	n/a
Dimension: Sicherheit				
UEs	-	-	-	-
UEs von besonderem Interesse	-	-	-	-
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	-	-	-	-
SUEs	-	-	-	-
<p>¹ Nicht-Ansprechen auf Valproinsäure definiert als Therapieversagen aufgrund von fehlender Wirksamkeit als auch aufgrund fehlender Verträglichkeit sowie Nichteignung. Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.</p> <p>² Gemäß zVT im Galcanezumab-Verfahren (IQWiG Nutzenbewertung A19-28 S. 52): Nicht-Ansprechen definiert als Therapieversagen aufgrund von fehlender Wirksamkeit als auch aufgrund fehlender Verträglichkeit auf mindestens 2 Therapien aus den 4 Wirkstoffklassen: Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin.</p> <p>●● beträchtlicher Zusatznutzen ● geringer Zusatznutzen - Kein Zusatznutzen/Schaden belegbar n/a nicht erhoben Sofern nicht anders angegeben, gilt das Ausmaß des Zusatznutzens für beide Fremanezumab-Dosierungen.</p> <p>EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity (Tage mit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mITT = modified intention-to-treat, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatlich, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>				

Tabelle 3-2 ermöglicht eine Übersicht der neuen Patientenpopulation mITTc-G hinsichtlich der Anzahl an erhaltenen Vortherapien der vier Wirkstoffklassen (Beta-Blocker oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin).

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten mit Vortherapien der 4 Wirkstoffklassen (Beta-Blocker oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin) in der mITTc-G-Population der FOCUS-Studie

	Analog Galcanezumab: mITTc-G		
N	195	181	207
Anzahl der Vortherapien	Placebo + BSC	Fremanezumab	
		vj.	mtl.
2	143 (73,3%)	137 (75,7%)	159 (76,8%)
3	49 (25,1%)	37 (20,4%)	46 (22,2%)
4	3 (1,5%)	7 (3,9%)	2 (1,0%)
Umfasst Therapieversagen sowohl aufgrund von fehlender Wirksamkeit als auch aufgrund von fehlender Verträglichkeit auf die Wirkstoffklassen: Beta-Blocker oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatlich, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab			

Es zeigt sich, dass in der mITTc-G ca. 75 %, ca. 23 % und 2 % Patienten mit 2, 3 und 4 Vortherapien der relevanten Wirkstoffklassen eingeschlossen waren (Tabelle 3-2).

Ergebnisse der mITTc-G (analog zu Galcanezumab)

Im Vergleich zu der beim G-BA eingereichten mITTc zeigte sich bei Patienten, die bereits auf mindestens 2 Vortherapien versagt haben oder diese nicht vertragen haben, unter der Gabe von Fremanezumab ebenfalls ein zumeist beträchtlicher Zusatznutzen, bzw. zum Teil sogar eine Erweiterung des Zusatznutzens auf weitere Endpunkte oder auf beide Dosierungen.

Durch die veränderten Einschlusskriterien der mITTc-G (analog Galcanezumab) ergaben sich Unterschiede im Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber BSC in den Dimensionen Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Durch die statistisch höhere Wahrscheinlichkeit aufgrund der Verdopplung der Patientenzahlen der mITTc-G im Vergleich zur mITTc ergeben sich deutlich robustere Ergebnisse, die valide sind und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Zusatznutzen verbessert bei mITTc-G im Vergleich zu mITTc

Für die Endpunkte Veränderung der durchschnittlichen MMD, Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, Veränderung der MHD, Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen, Veränderung der MAHMD, Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation, Veränderung im HIT-6, Veränderung im WPAI (Domäne: Aktivitätsbeeinträchtigung), MSQoL-Responder (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion) sowie MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung) zeigte sich der Zusatznutzen in Monat 3 in der mITTc-G für beide Dosierungen und nicht nur für die monatliche Dosierung wie in der mITTc.

Für die Endpunkte Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, Veränderung im MIDAS (Gesamtscore + Grad der Behinderung) und Veränderung im MSQoL (Domäne: Emotionale Verfassung) zeigte sich über 12 Wochen bzw. in Monat 3 in der mITTc kein Zusatznutzen, in der mITTc-G konnte dieser unter einer monatlichen Dosierung Fremanezumab beobachtet werden.

Zusatznutzen reduziert bei mITTc-G im Vergleich zu mITTc

Im Gegensatz dazu konnte für den Endpunkt Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photo- oder Phonophobie der Zusatznutzen in Monat 3 in der mITTc-G nur für die monatliche Dosierung, und nicht wie in der mITTc für beide Dosierungen, erbracht werden.

Bezüglich des Endpunktes Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere zeigte sich der in der mITTc zu Monat 3 beobachtete klinisch signifikante Effekt in der mITTc-G nicht mehr.

Für alle 16 nicht aufgeführten Endpunkte von insgesamt 31 Endpunkten blieb der Zusatznutzen für die entsprechende(n) Dosierung(en) und Zeitpunkte im Vergleich zur mITTc unverändert bestehen (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-3 stellt die Ergebnisse der mITTc-G gegenüber der mITTc im Detail dar.

Tabelle 3-3: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der mITTc- und mITTc-G-Patientenpopulationen der FOCUS-Studie

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTc)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTc-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTc-G
Endpunkt	<p>FOCUS mITTc</p> <p>P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i></p> <p><i>mtl. vs. P + BSC</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>FOCUS mITTc-G</p> <p>P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i></p> <p><i>mtl. vs. P + BSC</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	
Mortalität			
Überlebensrate	Es verstarb kein Patient.	Es verstarb kein Patient.	Kein Zusatznutzen belegbar
Morbidität			
Veränderung der durchschnittlichen MMD	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-1,07 (4,88) vs. -2,70 (5,41) vs. -4,61 (5,39) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' $g^2 = -0,32 [-0,628; -0,019]$</p> <p>Hedges' $g = -0,68 [-0,989; -0,378]$</p> <p>Hedges' $g = -0,36 [-0,658; -0,063]$</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-1,47 (5,10) vs. -4,36 (5,09) vs. -4,72 (5,28) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' $g = -0,57 [-0,773; -0,359]$</p> <p>Hedges' $g = -0,62 [-0,825; -0,424]$</p> <p>Hedges' $g = -0,07 [-0,269; 0,131]$</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</p> <p>Zusatznutzen: beträchtlich</p>
	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-0,93 (3,87) vs. -3,68 (4,26) vs. -4,49 (4,32)</p>	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-1,30 (4,21) vs. -4,61 (4,33) vs. -4,76 (4,41)</p>	<p>Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</p>

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	<p>FOCUS mITTe</p> <p>P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>FOCUS mITTe-G</p> <p>P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	
	<p>[MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,67 [-0,983; -0,361] Hedges' g = -0,86 [-1,172; -0,551] Hedges' g = -0,19 [-0,483; 0,108]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>[MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,77 [-0,984; -0,564] Hedges' g = -0,80 [-1,004; -0,597] Hedges' g = -0,03 [-0,234; 0,166]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	Zusatznutzen: beträchtlich
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 % (klinisch relevant)	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>14 (17) vs. 30 (35) vs. 36 (39) [Responder (%)]</p> <p>RR = 2,09 [1,198; 3,655] p = 0,0095 RR = 2,32 [1,350; 3,986] p = 0,0023 RR = 1,11 [0,755; 1,629] p = 0,5989</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>8 (10) vs. 33 (38) vs. 30 (33) [Responder (%)]</p> <p>RR = 4,03 [1,979; 8,199] p = 0,0001 RR = 3,38 [1,645; 6,959] p = 0,0009 RR = 0,84 [0,565; 1,249] p = 0,3890</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>33 (17) vs. 68 (38) vs. 84 (41) [Responder (%)]</p> <p>RR = 2,23 [1,553; 3,210] p < 0,0001 RR = 2,40 [1,686; 3,409] p < 0,0001 RR = 1,07 [0,837; 1,379] p = 0,5743</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>19 (10) vs. 65 (36) vs. 79 (38) [Responder (%)]</p> <p>RR = 3,71 [2,318; 5,926] p < 0,0001 RR = 3,92 [2,470; 6,211] p < 0,0001</p>	Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: beträchtlich

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	<p>FOCUS mITTe</p> <p>P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>FOCUS mITTe-G</p> <p>P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	
	Wahrscheinlichkeit: Hinweis	RR = 1,06 [0,815; 1,371] p = 0,6773 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-1,48 (4,92) vs. -2,55 (4,68) vs. -4,68 (5,30) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,22 [-0,525; 0,081] Hedges' g = -0,62 [-0,926; -0,318] Hedges' g = -0,42 [-0,721; -0,125]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-1,49 (5,09) vs. -4,33 (5,24) vs. -4,82 (5,31) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,55 [-0,755; -0,343] Hedges' g = -0,64 [-0,839; -0,438] Hedges' g = -0,09 [-0,293; 0,107]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: beträchtlich
	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-1,17 (3,89) vs. -3,56 (3,76) vs. -4,49 (4,41) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,62 [-0,932; -0,312] Hedges' g = -0,79 [-1,101; -0,484] Hedges' g = -0,23 [-0,521; 0,071]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-1,28 (4,19) vs. -4,56 (4,40) vs. -4,86 (4,75) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,76 [-0,973; -0,553] Hedges' g = -0,80 [-1,000; -0,593] Hedges' g = -0,07 [-0,265; 0,135]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: beträchtlich

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	FOCUS mITTe P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	FOCUS mITTe-G P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	<i>Veränderung in Monat 3</i> -5,35 (60,33) vs. -22,60 (41,36) vs. -34,93 (54,93) [MW (SD)] Hedges' g = -0,33 [-0,637; -0,028] Hedges' g = -0,51 [-0,813; -0,210] Hedges' g = -0,25 [-0,547; 0,045] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<i>Veränderung in Monat 3</i> -13,82 (60,30) vs. -30,59 (51,69) vs. -34,21 (61,11) [MW (SD)] Hedges' g = -0,30 [-0,501; -0,093] Hedges' g = -0,34 [-0,532; -0,138] Hedges' g = -0,06 [-0,263; 0,136]	Zusatznutzen nicht belegbar
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -5,24 (49,79) vs. -27,21 (37,41) vs. -34,39 (48,28) [MW (SD)] Hedges' g = -0,50 [-0,805; -0,190] Hedges' g = -0,59 [-0,896; -0,289] Hedges' g = -0,16 [-0,460; 0,131] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -13,97 (54,37) vs. -32,91 (45,20) vs. -36,99 (48,40) [MW (SD)] Hedges' g = -0,38 [-0,581; -0,172] Hedges' g = -0,45 [-0,645; -0,249] Hedges' g = -0,09 [-0,287; 0,113] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: beträchtlich
Veränderung der MHD	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,24 (4,42) vs. -2,46 (4,69) vs. -4,14 (5,23) [MW (SD)]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,09 (4,91) vs. -4,28 (4,79) vs. -4,47 (5,34) [MW (SD)]	Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: beträchtlich

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	<p>FOCUS mITTe</p> <p>P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p>vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl.</p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>FOCUS mITTe-G</p> <p>P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p>vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl.</p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	
	<p>Hedges' g = -0,27 [-0,570; 0,037] Hedges' g = -0,59 [-0,897; -0,290] Hedges' g = -0,34 [-0,633; -0,039] Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Hedges' g = -0,66 [-0,864; -0,448] Hedges' g = -0,66 [-0,858; -0,456] Hedges' g = -0,04 [-0,237; 0,163] Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-0,90 (3,61) vs. -3,44 (3,97) vs. -4,22 (4,20) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,67 [-0,977; -0,355] Hedges' g = -0,84 [-1,151; -0,531] Hedges' g = -0,19 [-0,485; 0,106] Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-0,99 (3,97) vs. -4,54 (4,15) vs. -4,76 (4,74) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,87 [-1,085; -0,661] Hedges' g = -0,86 [-1,063; -0,654] Hedges' g = -0,05 [-0,249; 0,151] Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: beträchtlich</p>
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>17 (20) vs. 30 (35) vs. 43 (47) [Responder (%)]</p> <p>RR = 1,72 [1,032; 2,876] p = 0,0374 RR = 2,28 [1,417; 3,676] p = 0,0007 RR = 1,32 [0,923; 1,900] p = 0,1275</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>34 (17) vs. 71 (39) vs. 92 (44) [Responder (%)]</p> <p>RR = 2,26 [1,586; 3,226] p < 0,0001 RR = 2,55 [1,812; 3,586] p < 0,0001 RR = 1,13 [0,889; 1,427] p = 0,3228</p>	<p>Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: beträchtlich</p>

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	<p>FOCUS mITTe</p> <p>P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i></p> <p><i>mtl. vs. P + BSC</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>FOCUS mITTe-G</p> <p>P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i></p> <p><i>mtl. vs. P + BSC</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>	
	Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>10 (12) vs. 35 (41) vs. 35 (38) [Responder (%)]</p> <p>RR = 3,42 [1,812; 6,445] p = 0,0001</p> <p>RR = 3,16 [1,670; 5,971] p = 0,0004</p> <p>RR = 0,92 [0,642; 1,330] p = 0,6701</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>19 (10) vs. 76 (42) vs. 91 (44) [Responder (%)]</p> <p>RR = 4,33 [2,735; 6,865] p < 0,0001</p> <p>RR = 4,51 [2,865; 7,104] p < 0,0001</p> <p>RR = 1,04 [0,827; 1,310] p = 0,7308</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: beträchtlich</p>
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-0,41 (59,37) vs. -15,85 (35,04) vs. -19,08 (45,09) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,32 [-0,621; -0,012]</p> <p>Hedges' g = -0,36 [-0,654; -0,056]</p> <p>Hedges' g = -0,08 [-0,374; 0,216]</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-6,36 (43,06) vs. -18,74 (50,20) vs. -20,35 (47,16) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,27 [-0,469; -0,061]</p> <p>Hedges' g = -0,31 [-0,506; -0,112]</p> <p>Hedges' g = -0,03 [-0,233; 0,167]</p>	Zusatznutzen nicht belegbar
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i>	<i>Veränderung über 12 Wochen</i>	Endpunktkategorie:

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	FOCUS mITTe	FOCUS mITTe-G	
	P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	
	-3,42 (42,71) vs. -20,43 (32,35) vs. -21,80 (40,41) [MW (SD)] Hedges' g = -0,45 [-0,754; -0,141] Hedges' g = -0,44 [-0,741; -0,140] Hedges' g = -0,04 [-0,332; 0,258]	-7,80 (39,08) vs. -21,87 (42,73) vs. -24,72 (38,73) [MW (SD)] Hedges' g = -0,34 [-0,548; -0,139] Hedges' g = -0,43 [-0,632; -0,236] Hedges' g = -0,07 [-0,270; 0,130] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: beträchtlich (mtl.)
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	Veränderung in Monat 3 -0,65 (4,18) vs. -2,15 (5,36) vs. -3,00 (4,68) [MW (SD)] Hedges' g = -0,31 [-0,615; -0,006] Hedges' g = -0,53 [-0,828; -0,224] Hedges' g = -0,17 [-0,464; 0,127] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Veränderung in Monat 3 -0,66 (4,72) vs. -2,85 (4,92) vs. -2,88 (4,79) [MW (SD)] Hedges' g = -0,45 [-0,659; -0,249] Hedges' g = -0,47 [-0,664; -0,268] Hedges' g = -0,01 [-0,206; 0,194] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering
	Veränderung über 12 Wochen -0,43 (3,35) vs. -2,71 (4,39) vs. -2,97 (4,17) [MW (SD)] Hedges' g = -0,58 [-0,889; -0,271] Hedges' g = -0,66 [-0,970; -0,360]	Veränderung über 12 Wochen -0,65 (3,94) vs. -3,02 (3,99) vs. -2,75 (4,21) [MW (SD)] Hedges' g = -0,60 [-0,804; -0,390] Hedges' g = -0,51 [-0,712; -0,315]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	<p>FOCUS mITTe</p> <p>P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>FOCUS mITTe-G</p> <p>P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	
	<p>Hedges' g = -0,06 [-0,355; 0,234]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Hedges' g = 0,07 [-0,134; 0,265]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>0,37 (4,69) vs. -2,44 (5,01) vs. -4,34 (5,28) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,58 [-0,885; -0,267]</p> <p>Hedges' g = -0,94 [-1,249; -0,623]</p> <p>Hedges' g = -0,37 [-0,665; -0,070]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-0,97 (4,51) vs. -2,93 (5,20) vs. -3,43 (5,38) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,40 [-0,608; -0,198]</p> <p>Hedges' g = -0,49 [-0,692; -0,295]</p> <p>Hedges' g = -0,09 [-0,294; 0,106]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</p> <p>Zusatznutzen: gering (mtl.)</p>
	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>0,19 (3,96) vs. -3,09 (4,03) vs. -4,11 (4,42) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,82 [-1,132; -0,502]</p> <p>Hedges' g = -1,02 [-1,333; -0,702]</p> <p>Hedges' g = -0,24 [-0,536; 0,056]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><i>Veränderung über 12 Wochen</i></p> <p>-0,96 (3,97) vs. -3,16 (4,35) vs. -3,49 (4,29) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,53 [-0,734; -0,322]</p> <p>Hedges' g = -0,61 [-0,810; -0,410]</p> <p>Hedges' g = -0,08 [-0,276; 0,124]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</p> <p>Zusatznutzen: gering</p>

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	FOCUS mITTe P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	FOCUS mITTe-G P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	
Veränderung der MAHMD	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,07 (4,58) vs. -2,78 (5,42) vs. -4,03 (5,34) [MW (SD)] Hedges' g = -0,34 [-0,644; -0,034] Hedges' g = -0,59 [-0,893; -0,287] Hedges' g = -0,23 [-0,527; 0,064] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<i>Veränderung in Monat 3</i> -0,97 (4,58) vs. -3,95 (4,87) vs. -4,24 (4,96) [MW (SD)] Hedges' g = -0,63 [-0,837; -0,422] Hedges' g = -0,68 [-0,884; -0,482] Hedges' g = -0,06 [-0,259; 0,141] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -0,74 (3,48) vs. -3,57 (3,94) vs. -3,98 (4,52) [MW (SD)] Hedges' g = -0,76 [-1,071; -0,444] Hedges' g = -0,79 [-1,103; -0,486] Hedges' g = -0,10 [-0,391; 0,199] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -0,88 (3,84) vs. -4,30 (4,15) vs. -4,49 (4,43) [MW (SD)] Hedges' g = -0,86 [-1,067; -0,643] Hedges' g = -0,87 [-1,072; -0,663] Hedges' g = -0,04 [-0,244; 0,156] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	FOCUS mITTe P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	FOCUS mITTe-G P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	
Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	Veränderung in Monat 3 -0,51 (3,88) vs. -1,70 (4,41) vs. -3,51 (4,61) [MW (SD)] Hedges' g = -0,28 [-0,589; 0,019] Hedges' g = -0,70 [-1,004; -0,392] Hedges' g = -0,40 [-0,697; -0,101] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Veränderung in Monat 3 -0,70 (4,29) vs. -3,33 (4,71) vs. -3,34 (4,57) [MW (SD)] Hedges' g = -0,58 [-0,791; -0,377] Hedges' g = -0,59 [-0,794; -0,394] Hedges' g = 0,00 [-0,202; 0,198] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering
	Veränderung über 12 Wochen -0,37 (2,80) vs. -2,65 (3,78) vs. -3,47 (3,79) [MW (SD)] Hedges' g = -0,68 [-0,992; -0,370] Hedges' g = -0,92 [-1,232; -0,607] Hedges' g = -0,22 [-0,511; 0,080] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Veränderung über 12 Wochen -0,56 (3,31) vs. -3,63 (4,09) vs. -3,63 (4,07) [MW (SD)] Hedges' g = -0,83 [-1,038; -0,616] Hedges' g = -0,82 [-1,027; -0,620] Hedges' g = 0,00 [-0,200; 0,200] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung: Veränderung des HIT-6	Veränderung in Monat 3 -3,16 (6,03) vs. -5,49 (6,70) vs. -6,86 (7,14) [MW (SD)]	Veränderung in Monat 3 -2,96 (6,18) vs. -5,87 (7,26) vs. -6,92 (7,06) [MW (SD)]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	<p>FOCUS mITTe</p> <p>P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>FOCUS mITTe-G</p> <p>P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	
	<p>Hedges' g = -0,36 [-0,668; -0,059] Hedges' g = -0,56 [-0,858; -0,253] Hedges' g = -0,20 [-0,492; 0,098] Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Hedges' g = -0,43 [-0,637; -0,227] Hedges' g = -0,59 [-0,794; -0,395] Hedges' g = -0,15 [-0,346; 0,053] Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
HIT-6 Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)	<p><i>Veränderung in Monat 3</i> 23 (28) vs. 40 (47) vs. 50 (54) [Responder (%)] RR = 1,68 [1,109; 2,541] p = 0,0144 RR = 1,96 [1,322; 2,910] p = 0,0008 RR = 1,17 [0,871; 1,568] p = 0,2993 Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i> 53 (27) vs. 86 (48) vs. 111 (54) [Responder (%)] RR = 1,75 [1,326; 2,304] p = 0,0001 RR = 1,97 [1,518; 2,565] p < 0,0001 RR = 1,13 [0,925; 1,377] p = 0,2329 Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering</p>
MIDAS (Gesamtscore)	<p><i>Veränderung in Monat 3</i> -8,34 (47,61) vs. -21,52 (39,28) vs. -23,68 (40,19) [MW (SD)] Hedges' g = -0,30 [-0,604; 0,002] Hedges' g = -0,35 [-0,647; -0,049] Hedges' g = -0,05 [-0,348; 0,240]</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i> -9,34 (41,64) vs. -19,94 (44,39) vs. -29,02 (42,83) [MW (SD)] Hedges' g = -0,25 [-0,449; -0,043] Hedges' g = -0,46 [-0,663; -0,267] Hedges' g = -0,21 [-0,408; -0,008]</p>	<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering (mtl.)</p>

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	FOCUS mITTe P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	FOCUS mITTe-G P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	
		Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -0,25 (0,85) vs. -0,74 (1,13) vs. -0,74 (1,15) [MW (SD)] Hedges' g = -0,49 [-0,793; -0,181] Hedges' g = -0,48 [-0,780; -0,178] Hedges' g = 0,00 [-0,294; 0,294]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -0,37 (0,95) vs. -0,75 (1,08) vs. -0,86 (1,20) [MW (SD)] Hedges' g = -0,37 [-0,578; -0,170] Hedges' g = -0,45 [-0,648; -0,252] Hedges' g = -0,10 [-0,295; 0,104] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering (mtl.)
VAS des EQ-5D-5L	<i>Veränderung in Monat 3</i> 0,45 (18,13) vs. 3,31 (17,29) vs. 6,79 (19,94) [MW (SD)] Hedges' g = 0,16 [-0,141; 0,463] Hedges' g = 0,33 [0,032; 0,629] Hedges' g = 0,19 [-0,109; 0,480]	<i>Veränderung in Monat 3</i> 1,72 (17,60) vs. 3,92 (20,74) vs. 8,34 (19,41) [MW (SD)] Hedges' g = 0,11 [-0,088; 0,317] Hedges' g = 0,36 [0,159; 0,553] Hedges' g = 0,22 [0,020; 0,420]	Zusatznutzen nicht belegbar

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	FOCUS mITTe P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	FOCUS mITTe-G P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207) <i>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</i> vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	
WPAI (Absentismus)	<i>Veränderung in Monat 3</i> 2,55 (22,91) vs. -4,12 (18,18) vs. -3,92 (21,62) [MW (SD)] Hedges' g = -0,32 [-0,680; 0,038] Hedges' g = -0,29 [-0,639; 0,061] Hedges' g = 0,01 [-0,337; 0,375]	<i>Veränderung in Monat 3</i> 3,78 (22,64) vs. -3,58 (18,12) vs. -4,35 (22,59) [MW (SD)] Hedges' g = -0,36 [-0,597; -0,117] Hedges' g = -0,36 [-0,597; -0,120] Hedges' g = -0,04 [-0,276; 0,201]	Zusatznutzen nicht belegbar
WPAI (Präsentismus)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -2,93 (22,24) vs. -8,97 (21,41) vs. -15,61 (25,31) [MW (SD)] Hedges' g = -0,27 [-0,641; 0,091] Hedges' g = -0,53 [-0,886; -0,168] Hedges' g = -0,28 [-0,635; 0,075]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -4,16 (21,75) vs. -13,28 (23,35) vs. -12,99 (23,78) [MW (SD)] Hedges' g = -0,40 [-0,647; -0,160] Hedges' g = -0,39 [-0,627; -0,146] Hedges' g = 0,01 [-0,230; 0,255]	Zusatznutzen nicht belegbar
WPAI (Gesamteinschränkung)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -2,36 (23,44) vs. -9,75 (23,57) vs. -17,49 (29,48) [MW (SD)] Hedges' g = -0,31 [-0,679; 0,054] Hedges' g = -0,56 [-0,920; -0,201]	<i>Veränderung in Monat 3</i> -3,44 (24,90) vs. -14,05 (23,68) vs. -15,24 (27,15) [MW (SD)] Hedges' g = -0,44 [-0,679; -0,191] Hedges' g = -0,45 [-0,693; -0,211]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering (mtl.)

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	<p>FOCUS mITTe</p> <p>P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i></p> <p><i>mtl. vs. P + BSC</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>FOCUS mITTe-G</p> <p>P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i></p> <p><i>mtl. vs. P + BSC</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>	
	<p>Hedges' g = -0,29 [-0,641; 0,068]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Hedges' g = -0,05 [-0,289; 0,196]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung)	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-4,34 (29,06) vs. -9,77 (27,35) vs. -18,80 (25,41) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,19 [-0,494; 0,111]</p> <p>Hedges' g = -0,53 [-0,831; -0,227]</p> <p>Hedges' g = -0,34 [-0,637; -0,045]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>-4,00 (25,45) vs. -15,58 vs. (26,06) vs. -15,41 (25,04) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = -0,45 [-0,654; -0,244]</p> <p>Hedges' g = -0,45 [-0,649; -0,253]</p> <p>Hedges' g = 0,01 [-0,193; 0,206]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</p> <p>Zusatznutzen: gering</p>

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	<p>FOCUS mITTe</p> <p>P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i></p> <p><i>mtl. vs. P + BSC</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>FOCUS mITTe-G</p> <p>P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i></p> <p><i>mtl. vs. P + BSC</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
<p>MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>8,50 (16,78) vs. 16,94 (18,96) vs. 19,94 (20,18) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = 0,47 [0,163; 0,775]</p> <p>Hedges' g = 0,61 [0,307; 0,915]</p> <p>Hedges' g = 0,15 [-0,142; 0,447]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i></p> <p>9,74 (17,15) vs. 17,14 (21,52) vs. 19,37 (19,43) [MW (SD)]</p> <p>Hedges' g = 0,38 [0,177; 0,585]</p> <p>Hedges' g = 0,52 [0,325; 0,722]</p> <p>Hedges' g = 0,11 [-0,091; 0,309]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</p> <p>Zusatznutzen: gering (mtl.)</p>
<p>MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte</i></p> <p>44 (53) vs. 57 (66) vs. 66 (72) [Responder (%)]</p> <p>RR = 1,25 [0,971; 1,609] p = 0,0829</p> <p>RR = 1,35 [1,065; 1,720] p = 0,0134</p> <p>RR = 1,08 [0,888; 1,319] p = 0,4331</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte</i></p> <p>113 (58) vs. 127 (70) vs. 152 (73) [Responder (%)]</p> <p>RR = 1,21 [1,039; 1,411] p = 0,0141</p> <p>RR = 1,27 [1,096; 1,465] p = 0,0014</p> <p>RR = 1,05 [0,923; 1,186] p = 0,4775</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</p> <p>Zusatznutzen: gering</p>

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTC)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTC-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTC-G
Endpunkt	FOCUS mITTC P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	FOCUS mITTC-G P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3</i> 5,72 (18,22) vs. 12,97 (16,69) vs. 16,09 (20,08) [MW (SD)] Hedges' g = 0,41 [0,109; 0,718] Hedges' g = 0,54 [0,235; 0,839] Hedges' g = 0,17 [-0,127; 0,462] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<i>Veränderung in Monat 3</i> 8,56 (17,35) vs. 12,76 (18,16) vs. 16,04 (18,73) [MW (SD)] Hedges' g = 0,24 [0,033; 0,439] Hedges' g = 0,41 [0,215; 0,611] Hedges' g = 0,18 [-0,023; 0,377] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering (mtl.)
MSQoL Responder Verbesserung um $\geq 5,0$ bis $\geq 7,9$ Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3: $\geq 5,0$ Punkte</i> 41 (49) vs. 61 (71) vs. 66 (72) [Responder (%)] RR = 1,44 [1,111; 1,855] p = 0,0057 RR = 1,45 [1,128; 1,870] p = 0,0038 RR = 1,01 [0,839; 1,219] p = 0,9051 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <i>Veränderung in Monat 3: $\geq 7,9$ Punkte</i> 30 (36) vs. 53 (62) vs. 52 (57) [Responder (%)] RR = 1,71 [1,225; 2,374] p = 0,0016	<i>Veränderung in Monat 3: $\geq 5,0$ Punkte</i> 113 (58) vs. 130 (72) vs. 152 (73) [Responder (%)] RR = 1,24 [1,066; 1,441] p = 0,0052 RR = 1,27 [1,096; 1,465] p = 0,0014 RR = 1,02 [0,904; 1,156] p = 0,7237 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <i>Veränderung in Monat 3: $\geq 7,9$ Punkte</i> 81 (42) vs. 106 (59) vs. 123 (59) [Responder (%)] RR = 1,41 [1,147; 1,734] p = 0,0011	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTC)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTC-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTC-G
Endpunkt	<p>FOCUS mITTC</p> <p>P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>FOCUS mITTC-G</p> <p>P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹</p>	
	<p>RR = 1,56 [1,116; 2,191] p = 0,0094 RR = 0,92 [0,718; 1,172] p = 0,4887 Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>RR = 1,43 [1,170; 1,749] p = 0,0005 RR = 1,01 [0,859; 1,198] p = 0,8642 Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
MSQoL (Domäne: Emotionale Verfassung)	<p><i>Veränderung in Monat 3</i> 7,87 (24,04) vs. 15,81 (25,30) vs. 16,88 (26,06) [MW (SD)] Hedges' g = 0,32 [0,017; 0,624] Hedges' g = 0,36 [0,058; 0,656] Hedges' g = 0,04 [-0,253; 0,335]</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3</i> 8,1 (21,88) vs. 15,8 (23,31) vs. 17,2 (21,96) [MW (SD)] Hedges' g = 0,34 [0,137; 0,544] Hedges' g = 0,41 [0,217; 0,612] Hedges' g = 0,06 [-0,138; 0,261] Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering (mtl.)</p>
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis ≥ 10,6 Punkte ² (Domäne: Emotionale Verfassung)	<p><i>Veränderung in Monat 3: ≥ 8,0 Punkte</i> 34 (41) vs. 46 (53) vs. 45 (49) [Responder (%)] RR = 1,31 [0,944; 1,807] p = 0,1075 RR = 1,19 [0,857; 1,664] p = 0,2953 RR = 0,91 [0,686; 1,219] p = 0,5416</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3: ≥ 8,0 Punkte</i> 80 (41) vs. 96 (53) vs. 118 (57) [Responder (%)] RR = 1,29 [1,041; 1,606] p = 0,0204 RR = 1,39 [1,131; 1,707] p = 0,0017</p>	<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen Zusatznutzen: gering (mtl.)</p>

² Alle Patienten erreichten eine Verbesserung von ≥ 10,6 Punkte, daher sind die Angaben mit einer Verbesserung von ≥ 8,0 Punkten identisch.

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	<p>FOCUS mITTe</p> <p>P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i></p> <p><i>mtl. vs. P + BSC</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>FOCUS mITTe-G</p> <p>P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i></p> <p><i>mtl. vs. P + BSC</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>	
		<p>RR = 1,07 [0,897; 1,288] p = 0,4351</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	
	<p><i>Veränderung in Monat 3: ≥ 10,6 Punkte</i></p> <p>34 (41) vs. 46 (53) vs. 45 (49) [Responder (%)]</p> <p>RR = 1,31 [0,944; 1,807] p = 0,1075</p> <p>RR = 1,19 [0,857; 1,664] p = 0,2953</p> <p>RR = 0,91 [0,686; 1,219] p = 0,5416</p>	<p><i>Veränderung in Monat 3: ≥ 10,6 Punkte</i></p> <p>80 (41) vs. 96 (53) vs. 118 (57) [Responder (%)]</p> <p>RR = 1,29 [1,041; 1,606] p = 0,0204</p> <p>RR = 1,39 [1,131; 1,707] p = 0,0017</p> <p>RR = 1,07 [0,897; 1,288] p = 0,4351</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</p> <p>Zusatznutzen: gering (mtl.)</p>

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTe)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTe-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTe-G
Endpunkt	FOCUS mITTe P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	FOCUS mITTe-G P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207) Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen vj. vs. P + BSC mtl. vs. P + BSC vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ¹	
Sicherheit (Safety-Population)			
UEs	41 (49) vs. 44 (51) vs. 41 (45) [n (%)] RR = 1,04 [0,767; 1,398] p = 0,8186 RR = 0,90 [0,658; 1,236] p = 0,5221 RR = 0,87 [0,640; 1,185] p = 0,3789	101 (52) vs. 106 (59) vs. 102 (49) [n (%)] RR = 1,13 [0,942; 1,357] p = 0,1875 RR = 0,95 [0,784; 1,154] p = 0,6135 RR = 0,84 [0,699; 1,012] p = 0,0669	Kein Schaden belegbar
UEs von besonderem Interesse	1 (1) vs. 1 (1) vs. 1 (1) [n (%)] RR = 0,97 [0,061; 15,178] p = 0,9799 RR = 0,90 [0,057; 14,196] p = 0,9416 RR = 0,93 [0,059; 14,713] p = 0,9617	1 (1) vs. 2 (1) vs. 5 (2) [n (%)] RR = 2,15 [0,197; 23,560] p = 0,5293 RR = 4,71 [0,555; 39,958] p = 0,1554 RR = 2,19 [0,429; 11,131] p = 0,3463	Kein Schaden belegbar
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	1 (1) vs. 1 (1) vs. 1 (1) [n (%)] RR = 0,97 [0,061; 15,178] p = 0,9799 RR = 0,90 [0,057; 14,196] p = 0,9416 RR = 0,93 [0,059; 14,713] p = 0,9617	2 (1) vs. 0 (0) vs. 3 (1) [n (%)] RR = 0,22 [0,010; 4,457] p = 0,3206 RR = 1,41 [0,239; 8,366] p = 0,7032 RR = 6,12 [0,318; 117,745] p = 0,2296	Kein Schaden belegbar

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Dimension	Eingereichtes Fremanezumab Dossier (mITTC)	Analog Galcanezumab Dossier (mITTC-G)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens für mITTC-G
Endpunkt	<p>FOCUS mITTC</p> <p>P + BSC (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i></p> <p><i>mtl. vs. P + BSC</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>	<p>FOCUS mITTC-G</p> <p>P + BSC (N = 195) vs. vj. (N = 181) vs. mtl. (N = 207)</p> <p>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</p> <p><i>vj. vs. P + BSC</i></p> <p><i>mtl. vs. P + BSC</i></p> <p><i>vj. vs. mtl.</i></p> <p>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</p> <p>Wahrscheinlichkeit¹</p>	
SUEs	<p>3 (4) vs. 2 (2) vs. 1 (1) [n (%)]</p> <p>RR = 0,64 [0,110; 3,753] p = 0,6241</p> <p>RR = 0,30 [0,032; 2,835] p = 0,2939</p> <p>RR = 0,47 [0,043; 5,062] p = 0,5315</p>	<p>3 (2) vs. 1 (1) vs. 3 (1) [n (%)]</p> <p>RR = 0,36 [0,038; 3,421] p = 0,3732</p> <p>RR = 0,94 [0,192; 4,612] p = 0,9413</p> <p>RR = 2,62 [0,275; 24,997] p = 0,4018</p>	Kein Schaden belegbar

¹ Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter bzw. klinisch relevanter Effekt vorliegt.

² Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.

BSC = Best-Supportive-Care, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version; HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test; KI = Konfidenzintervall, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mITTC = modified intention-to-treat c, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life; mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITTC-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, RR = Relatives Risiko, SE = Standardfehler, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala; vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

Statistische Verfahren umfassen für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für kontinuierliche Variablen basieren auf einem MMRM oder ANCOVA. Patienten mit fehlenden Baselinewerten wurden von den Analysen der kontinuierlichen Variablen ausgeschlossen. Patienten mit fehlenden post-Baselinewerten wurden anhand LOCF fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder gewertet.

4. Subgruppenergebnisse der mITTc-G (analog zu Galcanezumab)

Es wurden 19 Merkmale auf Effektmodifikationen untersucht.

A priori definiert waren:

1. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre),
2. Geschlecht,
3. Geographische Region [United States of America (USA) vs. Europa],
4. Land,
5. Migränetyp (CM oder EM),
6. 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie (Ja vs. Nein),
7. Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien (2 vs. 3 vs. 4),
8. Übergebrauch an Akutmedikation (Ja vs. Nein) und
9. Häufigkeit der Kopfschmerztag zu Baseline bei EM-Patienten (4 – 9 vs. 10 – 14 Tage)

Zudem wurden die zusätzlichen Effektmodifikatoren post hoc bewertet:

10. Häufigkeit der Migränetage zu Baseline (≤ 8 vs. $8 < 15$ vs. ≥ 15 Tage)
11. Rasse (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier),
12. Aurasymptome zu Baseline (Migräne mit vs. Migräne ohne Aura),
13. Vortherapie Topiramate (Antikonvulsiva) (Ja vs. Nein),
14. Vortherapie Flunarizin (Calciumkanalblocker) (Ja vs. Nein),
15. Vortherapie Antidepressiva (Ja vs. Nein),
16. Vortherapie Beta-Blocker (Ja vs. Nein),
17. Vortherapie Candesartan (Ja vs. Nein),
18. Vortherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A (Ja vs. Nein) und
19. Vortherapie Valproinsäure (Ja vs. Nein)

Ein statistischer Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen den Subgruppen wurde anhand von Interaktionstests vorgenommen. Es wurden nur Subgruppenanalysen regelhaft durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen auftraten. Eine Effektmodifikation lag bei einem p-Wert $< 0,05$ im Interaktionstest vor.

Es werden in Tabelle 4-1 nur die Subgruppenmerkmale zusammenfassend dargestellt, für die sich ein p-Wert $< 0,05$ in den Interaktionstests ergab und für die ein klinisch relevanter

Unterschied innerhalb eines Merkmals vorlag. Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich im Anhang 7.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der mITTc- und mITTc-G-Populationen der FOCUS-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators

Subgruppe mit klinisch relevantem Ergebnis		
Endpunkt	Eingereichtes Fremanezumab-Dossier mITTc	Analog Galcanezumab-Dossier mITTc-G
Veränderung der durchschnittlichen MMD	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3/12 Wochen): nein	-
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um $\geq 50\%$	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	Vortherapie Topiramate: nein	-
	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3/12 Wochen): nein	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3/12 Wochen): nein	Geschlecht: Männlich
		Aurasymptome zu Baseline: ja (mtl.)
Veränderung der MHD	Vortherapie Topiramate: nein	-
	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3): nein	
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD	-	-
Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	-	Rasse: Kaukasier (mtl.)
		Aurasymptome zu Baseline: ja (mtl.)
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3): nein	Geschlecht: Frauen & Männer (vj.)
		Vortherapie Antidepressiva: ja
		Vortherapie Candesartan (Monat 3): ja (mtl.) & nein (vj.)
		Vortherapie Candesartan (12 Wochen): ja (vj.) & nein
		Vortherapie Botox (Monat 3): ja (mtl.) & nein (vj.)
		Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien (Monat 3): 4
		Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien (Monat 3): 3 (vj.) & 4

Subgruppe mit klinisch relevantem Ergebnis		
Endpunkt	Eingereichtes Fremanezumab-Dossier mITTc	Analog Galcanezumab-Dossier mITTc-G
		4 Klassen prophylakt. Migränerzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie (Monat 3): ja
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3): nein	Vortherapie Topiramamat: nein (mtl.)
		Vortherapie Valproinsäure (Monat 3): ja
		Vortherapie Valproinsäure (12 Wochen): ja & nein (mtl.)
		Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien (Monat 3): 4 (vj.)
Veränderung der MAHMD	-	Vortherapie Valproinsäure (Monat 3): ja (mtl.) & nein
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien: 3 und 4	Vortherapie Valproinsäure (Monat 3): ja (mtl.) & nein
	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3): nein	
Veränderung im HIT-6	-	Vortherapie Topiramamat: ja (mtl.) & nein
		Vortherapie Flunarizin: ja (mtl.) & nein
HIT-6 Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)	Vortherapie Botox: ja	Häufigkeit Migränetage zu Baseline: ≤ 8 und > 8 bis < 15 Tage
MIDAS (Gesamtscore)	-	Vortherapie Topiramamat: nein (mtl.)
WPAI (Absentismus)	-	Alter: > 45 Jahre
WPAI (Präsentismus)	-	Vortherapie Valproinsäure (Monat 3): ja (mtl.)
WPAI (Gesamteinschränkung)	-	Vortherapie Valproinsäure (Monat 3): ja (mtl.)
		Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien (Monat 3): 4 (mtl.)
WPAI (Aktivitätseinschränkung)	-	Vortherapie Flunarizin: nein
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	Geschlecht: weiblich	Vortherapie Flunarizin: ja (mtl.) & nein
		Vortherapie Candesartan: ja (mtl.) & nein (vj.)
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	Vortherapie Topiramamat: nein	-
	Vortherapie Antidepressiva: ja	
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	Geschlecht: weiblich	Vortherapie Antidepressiva: ja
	Vortherapie Candesartan: nein	Vortherapie Candesartan: ja (vj.)

Subgruppe mit klinisch relevantem Ergebnis		
Endpunkt	Eingereichtes Fremanezumab-Dossier mITTc	Analog Galcanezumab-Dossier mITTc-G
UE	-	Vortherapie Candesartan: ja (mtl.)
Detaillierte Ergebnisse siehe Anhang Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. und 7 HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test; KI = Konfidenzintervall, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mITTc = modified intention-to-treat c, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life; mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]		

Es ist grundsätzlich zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz bzw. klinischen Relevanz in einzelnen Subgruppen nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist. Darüber hinaus war die Studie statistisch nicht darauf ausgelegt, die Wirksamkeit in den oben genannten Patientenuntergruppen zu untersuchen. Die dargestellten Subgruppeneffekte zeigen sich nicht stringent über alle Endpunkte und Messzeitpunkte. Eine Ableitung eines Zusatznutzens auf eine bestimmte Subgruppe ist demnach nicht sachgerecht.

In der neu ausgewerteten Population mITTc-G wurde bei 13 Merkmalen (Geschlecht, Aurasymptome zu Baseline, Rasse, Vortherapie Antidepressiva, Vortherapie Candesartan, Vortherapie Botox, Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien, 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie, Vortherapie Topiramat, Vortherapie Valproinsäure, Vortherapie Flunarizin, Häufigkeit Migränetage zu Baseline und Alter) eine Effektmodifikation sowie ein klinisch relevanter Unterschied in den Subgruppen festgestellt.

Die Merkmale „**Rasse**“, „**Vortherapie Botox**“, „**Häufigkeit Migränetage zu Baseline und Alter**“ sowie „**4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie**“ traten lediglich bei jeweils einem Endpunkt auf und die Relevanz dieser Ergebnisse wird als gering eingestuft.

Für die Merkmale „**Geschlecht**“, „**Aurasymptome zu Baseline**“, „**Vortherapie Antidepressiva**“, „**Vortherapie Topiramat**“, „**Vortherapie Flunarizin**“ zeigte sich eine Effektmodifikation bei zwei bzw. drei Endpunkten (Tabelle 4-1). Der Effekt innerhalb der mITTc-G ist nicht eindeutig, die Effekte zeigten sich teilweise lediglich nur bei einer Dosierung von Fremanezumab.

Für das Merkmal „**Vortherapie Valproinsäure**“ zeigte sich eine Effektmodifikation bei sechs Endpunkten (Tabelle 4-1). Auch hier zeigten sich Wirksamkeitsunterschiede überwiegend lediglich bei einer Dosierung von Fremanezumab.

Für das Merkmal „**Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien**“ zeigte sich eine Effektmodifikation bei vier Endpunkten (Tabelle 4-1). Patienten mit 3 und 4 Wirkstoffklassen als Vortherapie zeigten einen klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab.

5. Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen der Population mITTe-G aus der FOCUS-Studie

Für Fremanezumab ergeben sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse der **mITTe-G-Population (analog zu Galcanezumab)** folgende klinisch relevanten Behandlungsvorteile gegenüber Placebo + BSC:

1. Veränderung der durchschnittlichen MMD
2. Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 % (klinisch relevant)
3. Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere
4. Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere (über 12 Wochen für die monatliche Dosierung von Fremanezumab)
5. Veränderung der MHD
6. Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD
7. Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen (über 12 Wochen für die monatliche Dosierung von Fremanezumab)
8. Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen
9. Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie (in Monat 3 nur für die monatliche Dosierung von Fremanezumab, ansonsten beide Dosierungen)
10. Veränderung der MAHMD
11. Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation
12. Veränderung im HIT-6
13. HIT-6 Responder
14. Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) (monatliche Dosierung von Fremanezumab)
15. Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) (monatliche Dosierung von Fremanezumab)
16. Veränderung im WPAI (Domäne: Gesamteinschränkung) (monatliche Dosierung von Fremanezumab)
17. Veränderung im WPAI (Domäne: Aktivitätseinschränkung)
18. MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion) (monatliche Dosierung von Fremanezumab)
19. MSQoL-Responder (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)
20. MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion) (monatliche Dosierung von Fremanezumab)

21. MSQoL-Responder (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)

22. MSQoL (Domäne: Emotionale Verfassung) (monatliche Dosierung von Fremanezumab)

23. MSQoL-Responder (Domäne: Emotionale Verfassung)

In der neu durchgeführten Analyse der mITTc-G zeigten sich vermehrt klinisch relevante Vorteile für die monatliche und die vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC. Der Zusatznutzen von Fremanezumab basiert auf 23 klinisch relevanten Ergebnissen aus der Dimension Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für Fremanezumab ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse auch in der Analysepopulation analog zu Galcanezumab ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit CM und EM.

6. Anhang: Einzelergebnisse mITTc-G-Population der Studie FOCUS

Rücklaufquote Tagebucheinträge

Tabelle 6-1: Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote) – mITTc-G

Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote) – mITTc-G			
FOCUS	Behandlungsgruppen		
	Placebo + BSC	Fremanezumab	
		vj.	mtl.
N	195	181	207
Baseline			
n (%)	195 (100)	180 (99)	207 (100)
Monat 3			
n (%)	186 (95)	178 (98)	200 (97)
12 Wochen			
n (%)	194 (99)	180 (99)	205 (99)
BSC = Best-Supportive-Care, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]			

Veränderung der MMD zu Baseline

Tabelle 6-2: Veränderung der durchschnittlichen MMD – mITTc-G

Veränderung der durchschnittlichen MMD – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	180	207	-		
MW (SD)	14,17 (5,89)	14,43 (5,26)	14,16 (5,59)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,47 (5,10)	-4,36 (5,09)	-4,72 (5,28)	-2,93 [-4,121; -1,748] <0,0001	-3,27 [-4,406; -2,132] <0,0001	-0,34 [-1,503; 0,833] 0,7795
LS MW (SE)	-1,01 (0,45)	-3,94 (0,46)	-4,28 (0,44)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,892; -0,122	-4,845; -3,037	-5,143; -3,410	-0,57 [-0,773; -0,359] <0,0001	-0,62 [-0,825; -0,424] <0,0001	-0,07 [-0,269; 0,131] 0,4973
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,30 (4,21)	-4,61 (4,33)	-4,76 (4,41)	-3,29 [-4,481; -2,107] <0,0001	-3,45 [-4,583; -2,310] <0,0001	-0,15 [-1,320; 1,015] 0,9496
LS MW (SE)	-0,85 (0,45)	-4,15 (0,46)	-4,30 (0,44)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,737; 0,033	-5,050; -3,242	-5,165; -3,432	-0,77 [-0,984; -0,564] 0,000	-0,80 [-1,004; -0,597] 0,000	-0,03 [-0,234; 0,166] 0,737
<p>BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat, MMD = monthly migraine days, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf MMRM.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

MMD-Responder

Tabelle 6-3: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTc-G

Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	195 (100) 33 (17) 162 (83)	180 (99) 68 (38) 112 (62)	207 (100) 84 (41) 123 (59)	RR		
				2,23 [1,553; 3,210] <0,0001	2,40 [1,686; 3,409] <0,0001	1,07 [0,837; 1,379] 0,5743
				OR		
				2,98 [1,843; 4,819] <0,0001	3,35 [2,104; 5,342] <0,0001	1,12 [0,747; 1,694] 0,5735
				ARR		
				0,21 [0,120; 0,297] 0,000	0,24 [0,151; 0,322] 0,000	0,03 [-0,069; 0,125] 0,573
Über 12 Wochen						
n (%) Ja (%) Nein (%)	195 (100) 19 (10) 176 (90)	180 (99) 65 (36) 115 (64)	207 (100) 79 (38) 128 (62)	RR		
				3,71 [2,318; 5,926] <0,0001	3,92 [2,470; 6,211] <0,0001	1,06 [0,815; 1,371] 0,6773
				OR		
				5,24 [2,983; 9,190] <0,0001	5,72 [3,298; 9,911] <0,0001	1,09 [0,722; 1,651] 0,6769
				ARR		
				0,26 [0,182; 0,345] <0,0001	0,28 [0,206; 0,362] <0,0001	0,02 [-0,076; 0,117] 0,6765

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, KI = Konfidenzintervall, MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat zu Baseline

Tabelle 6-4: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTc-G

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	180	207	-		
MW (SD)	14,22 (6,12)	14,11 (5,71)	14,22 (5,91)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,49 (5,09)	-4,33 (5,24)	-4,82 (5,31)	-2,97 [-4,174; -1,765] 0,000	-3,35 [-4,509; -2,201] 0,000	-0,39 [-1,571; 0,801] 0,727
LS MW (SE)	-1,15 (0,46)	-4,12 (0,47)	-4,51 (0,45)	Hedges' g		
95 %-KI	-2,051; -0,254	-5,041; -3,204	-5,387; -3,628	-0,55 [-0,755; -0,343] <0,0001	-0,64 [-0,839; -0,438] <0,0001	-0,09 [-0,293; 0,107] 0,3635
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,28 (4,19)	-4,56 (4,40)	-4,86 (4,75)	-3,35 [-4,553; -2,144] <0,0001	-3,58 [-4,734; -2,425] <0,0001	-0,23 [-1,416; 0,955] 0,8918
LS MW (SE)	-0,94 (0,46)	-4,29 (0,47)	-4,52 (0,45)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,839; -0,043	-5,208; -3,371	-5,400; -3,641	-0,76 [-0,973; -0,553] <0,0001	-0,80 [-1,000; -0,593] <0,0001	-0,07 [-0,265; 0,135] 0,5223
BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat zu Baseline

Tabelle 6-5: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTc-G

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	180	207	-		
MW (SD)	108,73 (88,18)	111,58 (85,48)	112,11 (88,57)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-13,82 (60,30)	-30,59 (51,69)	-34,21 (61,11)	-18,22 [-30,857; -5,573] 0,0021	-20,61 [-32,723; -8,492] 0,0002	-2,39 [-14,835; 10,050] 0,8941
LS MW (SE)	-6,56 (4,83)	-24,78 (4,94)	-27,17 (4,74)	Hedges' g		
95 %-KI	-16,041; 2,911	-34,462; -15,099	-36,456; -17,890	-0,30 [-0,501; -0,093] 0,0043	-0,34 [-0,532; -0,138] 0,0009	-0,06 [-0,263; 0,136] 0,5335
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-13,97 (54,37)	-32,91 (45,20)	-36,99 (48,40)	-19,71 [-32,350; -7,065] 0,0008	-23,07 [-35,186; -10,956] <0,0001	-3,36 [-15,806; 9,079] 0,8016
LS MW (SE)	-6,56 (4,83)	-26,27 (4,94)	-29,63 (4,74)	Hedges' g		
95 %-KI	-16,036; 2,916	-35,949; -16,586	-38,914; -20,348	-0,38 [-0,581; -0,172] 0,0003	-0,45 [-0,645; -0,249] <0,0001	-0,09 [-0,287; 0,113] 0,3949
BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Veränderung der MHD zu Baseline

Tabelle 6-6: MHD – mITTc-G

MHD – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	180	207	-		
MW (SD)	12,63 (5,85)	12,59 (5,44)	12,64 (5,75)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,09 (4,91)	-4,28 (4,79)	-4,47 (5,34)	-3,24 [-4,393; -2,086] <0,0001	-3,39 [-4,493; -2,283] <0,0001	-0,15 [-1,284; 0,987] 0,9495
LS MW (SE)	-0,87 (0,44)	-4,11 (0,45)	-4,26 (0,43)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,737; -0,010	-4,996; -3,231	-5,108; -3,416	-0,66 [-0,864; -0,448] <0,0001	-0,66 [-0,858; -0,456] <0,0001	-0,04 [-0,237; 0,163] 0,7148
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,99 (3,97)	-4,54 (4,15)	-4,76 (4,74)	-3,53 [-4,687; -2,381] <0,0001	-3,72 [-4,821; -2,611] <0,0001	-0,18 [-1,317; 0,953] 0,9252
LS MW (SE)	-0,78 (0,44)	-4,32 (0,45)	-4,50 (0,43)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,646; 0,081	-5,199; -3,434	-5,344; -3,653	-0,87 [-1,085; -0,661] <0,0001	-0,86 [-1,063; -0,654] <0,0001	-0,05 [-0,249; 0,151] 0,6303
<p>BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mITTc = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf MMRM.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

MHD-Responder

Tabelle 6-7: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD – mITTc-G

Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
In Monat 3						
				RR		
				2,26 [1,586; 3,226] <0,0001	2,55 [1,812; 3,586] <0,0001	1,13 [0,889; 1,427] 0,3228
				OR		
n (%)	195 (100)	180 (99)	207 (100)	3,08 [1,917; 4,963] <0,0001	3,79 [2,390; 6,003] <0,0001	1,23 [0,819; 1,842] 0,3206
Ja (%)	34 (17)	71 (39)	92 (44)			
Nein (%)	161 (83)	109 (60)	115 (56)			
				ARR		
				0,22 [0,131; 0,309] <0,0001	0,27 [0,184; 0,356] <0,0001	0,05 [-0,048; 0,148] 0,3192
Über 12 Wochen						
				RR		
				4,33 [2,735; 6,865] <0,0001	4,51 [2,865; 7,104] <0,0001	1,04 [0,827; 1,310] 0,7308
				OR		
n (%)	195 (100)	180 (99)	207 (100)	6,77 [3,874; 11,828] <0,0001	7,27 [4,205; 12,559] <0,0001	1,07 [0,717; 1,607] 0,7305
Ja (%)	19 (10)	76 (42)	91 (44)			
Nein (%)	176 (90)	104 (57)	116 (56)			
				ARR		
				0,32 [0,241; 0,408] <0,0001	0,34 [0,263; 0,422] <0,0001	0,02 [-0,081; 0,116] 0,7303

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat zu Baseline

Tabelle 6-8: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – mITTc-G

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	179	207	-		
MW (SD)	62,19 (68,65)	59,62 (48,88)	62,81 (61,65)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-6,36 (43,06)	-18,74 (50,20)	-20,35 (47,16)	-13,64 [-23,713; -3,560] 0,0043	-13,97 [-23,601; -4,339] 0,0020	-0,33 [-10,255; 9,588] 0,9966
LS MW (SE)	-2,06 (3,84)	-15,70 (3,94)	-16,03 (3,77)	Hedges' g		
95 %-KI	-9,599; 5,471	-23,414; -7,988	-23,419; -8,650	-0,27 [-0,469; -0,061] 0,0108	-0,31 [-0,506; -0,112] 0,0021	-0,03 [-0,233; 0,167] 0,7460
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-7,80 (39,08)	-21,87 (42,73)	-24,72 (38,73)	-14,66 [-24,740; -4,587] 0,0019	-16,61 [-26,245; -6,983] 0,0002	-1,95 [-11,871; 7,971] 0,8896
LS MW (SE)	-3,35 (3,84)	-18,01 (3,94)	-19,96 (3,77)	Hedges' g		
95 %-KI	-10,881; 4,189	-25,722; -10,296	-27,344; -12,575	-0,34 [-0,548; -0,139] 0,0010	-0,43 [-0,632; -0,236] <0,0001	-0,07 [-0,270; 0,130] 0,4929
BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, mITTc = modified intention-to-treat c, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat zu Baseline

Tabelle 6-9: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTc-G

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	180	207	-		
MW (SD)	6,72 (6,21)	7,11 (6,05)	6,66 (6,03)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,66 (4,72)	-2,85 (4,92)	-2,88 (4,79)	-2,04 [-3,009; -1,076] <0,0001	-2,23 [-3,156; -1,305] <0,0001	-0,19 [-1,139; 0,763] 0,8886
LS MW (SE)	-0,69 (0,37)	-2,73 (0,37)	-2,92 (0,36)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,407; 0,032	-3,465; -1,995	-3,622; -2,213	-0,45 [-0,659; -0,249] <0,0001	-0,47 [-0,664; -0,268] <0,0001	-0,01 [-0,206; 0,194] 0,9517
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,65 (3,94)	-3,02 (3,99)	-2,75 (4,21)	-2,20 [-3,165; -1,232] <0,0001	-2,13 [-3,052; -1,201] <0,0001	0,07 [-0,879; 1,023] 0,9827
LS MW (SE)	-0,63 (0,37)	-2,83 (0,37)	-2,76 (0,36)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,351; 0,088	-3,565; -2,096	-3,463; -2,054	-0,60 [-0,804; -0,390] 0,00	-0,51 [-0,712; -0,315] 0,00	0,07 [-0,134; 0,265] 0,52
BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Tabelle 6-10: Tage mit Photophobie oder Phonophobie – mITTc-G

Tage mit Photophobie oder Phonophobie – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	180	207	-		
MW (SD)	9,49 (7,58)	9,92 (6,89)	9,21 (6,74)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,97 (4,51)	-2,93 (5,20)	-3,43 (5,38)	-1,89 [-2,976; -0,799] 0,0001	-2,43 [-3,469; -1,385] <0,0001	-0,54 [-1,610; 0,531] 0,4644
LS MW (SE)	-0,75 (0,41)	-2,64 (0,42)	-3,18 (0,41)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,560; 0,063	-3,466; -1,806	-3,971; -2,380	-0,40 [-0,608; -0,198] 0,0001	-0,49 [-0,692; -0,295] <0,0001	-0,09 [-0,294; 0,106] 0,3556
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,96 (3,97)	-3,16 (4,35)	-3,49 (4,29)	-2,09 [-3,183; -1,006] 0,000	-2,51 [-3,549; -1,465] 0,000	-0,41 [-1,484; 0,658] 0,638
LS MW (SE)	-0,73 (0,41)	-2,83 (0,42)	-3,24 (0,41)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,546; 0,078	-3,658; -1,999	-4,036; -2,446	-0,53 [-0,734; -0,322] <0,0001	-0,61 [-0,810; -0,410] <0,0001	-0,08 [-0,276; 0,124] 0,4544
BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Veränderung der MAHMD zu Baseline

Tabelle 6-11: MAHMD – mITTc-G

MAHMD – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	180	207	-		
MW (SD)	12,07 (6,48)	12,75 (6,01)	11,97 (5,92)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,97 (4,58)	-3,95 (4,87)	-4,24 (4,96)	-2,82 [-3,906; -1,730] <0,0001	-3,28 [-4,323; -2,240] <0,0001	-0,46 [-1,534; 0,607] 0,5679
LS MW (SE)	-0,71 (0,41)	-3,53 (0,42)	-3,99 (0,41)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,525; 0,098	-4,361; -2,702	-4,790; -3,199	-0,63 [-0,837; -0,422] <0,0001	-0,68 [-0,884; -0,482] <0,0001	-0,06 [-0,259; 0,141] 0,5637
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,88 (3,84)	-4,30 (4,15)	-4,49 (4,43)	-3,21 [-4,298; -2,123] <0,0001	-3,59 [-4,633; -2,549] <0,0001	-0,38 [-1,451; 0,690] 0,6827
LS MW (SE)	-0,63 (0,41)	-3,84 (0,42)	-4,22 (0,41)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,442; 0,182	-4,670; -3,012	-5,017; -3,426	-0,86 [-1,067; -0,643] <0,0001	-0,87 [-1,072; -0,663] <0,0001	-0,04 [-0,244; 0,156] 0,6654
BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MAHMD = monthly acute headache medication days, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat zu Baseline

Tabelle 6-12: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – mITTc-G

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	180	207	-		
MW (SD)	9,18 (6,74)	9,31 (6,68)	8,64 (6,20)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,70 (4,29)	-3,33 (4,71)	-3,34 (4,57)	-2,60 [-3,577; -1,630] <0,0001	-2,76 [-3,693; -1,826] <0,0001	-0,16 [-1,115; 0,803] 0,9228
LS MW (SE)	-0,50 (0,37)	-3,11 (0,38)	-3,26 (0,36)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,229; 0,222	-3,849; -2,365	-3,975; -2,551	-0,58 [-0,791; -0,377] <0,0001	-0,59 [-0,794; -0,394] <0,0001	0,00 [-0,202; 0,198] 0,9831
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,56 (3,31)	-3,63 (4,09)	-3,63 (4,07)	-2,98 [-3,956; -2,008] <0,0001	-3,13 [-4,063; -2,197] <0,0001	-0,15 [-1,107; 0,811] 0,9305
LS MW (SE)	-0,38 (0,37)	-3,36 (0,38)	-3,51 (0,36)	Hedges' g		
95 %-KI	-1,104; 0,347	-4,103; -2,618	-4,220; -2,796	-0,83 [-1,038; -0,616] 0	-0,82 [-1,027; -0,620] 0	0,00 [-0,200; 0,200] 1
BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Rücklaufquote HIT-6

Tabelle 6-13: HIT-6 – mITTc-G (Rücklaufquote)

HIT-6 – mITTc-G (Rücklaufquote)			
FOCUS	Behandlungsgruppen		
	Placebo + BSC	Fremanezumab	
		vj.	mtl.
N	195	181	207
Baseline			
n (%)	195 (100)	181 (100)	207 (100)
Monat 3			
n (%)	183 (94)	179 (99)	198 (96)
BSC = Best-Supportive-Care, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, mITT = modified intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]			

Veränderung des HIT-6 zu Baseline

Tabelle 6-14: Veränderung im HIT-6 – mITTc-G

Veränderung im HIT-6 – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	181	207	-		
MW (SD)	63,99 (5,15)	64,30 (4,41)	64,18 (4,41)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,96 (6,18)	-5,87 (7,26)	-6,92 (7,06)	-3,28 [-4,964; -1,587] <0,0001	-4,13 [-5,763; -2,491] <0,0001	-0,85 [-2,529; 0,825] 0,4573
LS MW (SE)	-2,33 (0,74)	-5,61 (0,77)	-6,46 (0,74)	Hedges' g		
95 %-KI	-3,793; -0,868	-7,112; -4,100	-7,910; -5,006	-0,43 [-0,637; -0,227] <0,0001	-0,59 [-0,794; -0,395] <0,0001	-0,15 [-0,346; 0,053] 0,1506
BSC = Best-Supportive-Care, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

HIT-6-Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)

Tabelle 6-15: HIT-6 Responder – mITTc-G

HIT-6 Responder – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,75 [1,326; 2,304] 0,0001	1,97 [1,518; 2,565] <0,0001	1,13 [0,925; 1,377] 0,2329
				OR		
n (%)	195 (100)	181 (100)	207 (100)	2,43 [1,578; 3,727] 0,0001	3,10 [2,041; 4,702] <0,0001	1,28 [0,856; 1,905] 0,2301
Ja (%)	53 (27)	86 (48)	111 (54)			
Nein (%)	142 (73)	95 (52)	96 (46)			
				ARR		
				0,20 [0,107; 0,299] 0,000	0,26 [0,172; 0,357] 0,000	0,06 [-0,038; 0,161] 0,229
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

Rücklaufquote MIDAS

Tabelle 6-16: MIDAS – mITTc-G (Rücklaufquote)

MIDAS – mITTc-G (Rücklaufquote)			
FOCUS	Behandlungsgruppen		
	Placebo + BSC	Fremanezumab	
		vj.	mtl.
N	195	181	207
Baseline			
n (%)	195 (100)	181 (100)	207 (100)
Monat 3			
n (%)	183 (94)	179 (99)	198 (96)
BSC = Best-Supportive-Care, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]			

Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) zu Baseline

Tabelle 6-17: Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) – mITTc-G

Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	181	207	-		
MW (SD)	59,08 (51,29)	63,47 (48,86)	66,70 (53,93)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-9,34 (41,64)	-19,94 (44,39)	-29,02 (42,83)	-10,20 [-20,137; -0,259] 0,0428	-15,99 [-25,647; -6,337] 0,0003	-5,79 [-15,655; 4,068] 0,3516
LS MW (SE)	-10,50 (4,40)	-20,70 (4,51)	-26,49 (4,34)	Hedges' g		
95 %-KI	-19,139; -1,864	-29,560; -11,840	-35,027; -17,960	-0,25 [-0,449; -0,043] 0,0175	-0,46 [-0,663; -0,267] <0,0001	-0,21 [-0,408; -0,008] 0,0415
BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) zu Baseline

Tabelle 6-18: Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) – mITTc-G

Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	181	207	-		
MW (SD)	3,62 (0,79)	3,74 (0,62)	3,70 (0,76)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,37 (0,95)	-0,75 (1,08)	-0,86 (1,20)	-0,37 [-0,637; -0,096] 0,0043	-0,43 [-0,693; -0,170] 0,0003	-0,07 [-0,333; 0,202] 0,8349
LS MW (SE)	-0,40 (0,12)	-0,77 (0,12)	-0,84 (0,12)	Hedges' g		
95 %-KI	-0,638; -0,171	-1,011; -0,531	-1,068; -0,605	-0,37 [-0,578; -0,170] 0,0003	-0,45 [-0,648; -0,252] <0,0001	-0,10 [-0,295; 0,104] 0,3466
BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Statistische Auswertung basierend auf MMRM Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Rücklaufquote VAS des EQ-5D-5L

Tabelle 6-19: EQ-5D-5L VAS – mITTc-G (Rücklaufquote)

EQ-5D-5L VAS – mITTc-G (Rücklaufquote)			
FOCUS	Behandlungsgruppen		
	Placebo + BSC	Fremanezumab	
		vj.	mtl.
N	195	181	207
Baseline			
n (%)	195 (100)	181 (100)	207 (100)
Monat 3			
n (%)	184 (94)	179 (99)	199 (96)
BSC = Best-Supportive-Care, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]			

Veränderung der VAS des EQ-5D-5L zu Baseline

Tabelle 6-20: Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – mITTc-G

Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	181	207	-		
MW (SD)	70,09 (20,05)	70,05 (20,44)	69,22 (21,81)	-		
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	1,72 (17,60)	3,92 (20,74)	8,34 (19,41)	LS MD		
				2,79 [-1,352; 6,927] 0,2540	5,61 [1,592; 9,618] 0,0031	2,82 [-1,301; 6,937] 0,2431
				Hedges' g		
LS MW (SE)	1,20 (1,83)	3,99 (1,88)	6,80 (1,81)	0,11 [-0,088; 0,317] 0,2677	0,36 [0,159; 0,553] 0,0004	0,22 [0,020; 0,420] 0,0310
95 %-KI	-2,388; 4,785	0,287; 7,685	3,242; 10,366			

BSC = Best-Supportive-Care, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTc-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]

Veränderung zu Baseline im WPAI (Absentismus)

Tabelle 6-21: WPAI (Absentismus) – mITTc-G (Rücklaufquote)

WPAI (Absentismus) – mITTc-G (Rücklaufquote)			
FOCUS	Behandlungsgruppen		
	Placebo + BSC	Fremanezumab	
		vj.	mtl.
N	195	181	207
Baseline			
n* (%)	138 (71)	133 (73)	137 (66)
Monat 3			
n (%)	111 (57)	109 (60)	114 (55)
<p>* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>			

Tabelle 6-22: Veränderung im WPAI (Absentismus) – mITTc-G

Veränderung im WPAI (Absentismus) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n*	138	133	137	-		
MW (SD)	8,44 (17,01)	13,69 (23,61)	12,82 (22,35)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	3,78 (22,64)	-3,58 (18,12)	-4,35 (22,59)	-6,69 [-12,990; -0,397] 0,0341	-7,75 [-13,861; -1,646] 0,0084	-1,06 [-7,332; 5,213] 0,9166
LS MW (SE)	2,51 (2,65)	-4,18 (2,75)	-5,24 (2,71)	Hedges' g		
95 %-KI	-2,710; 7,730	-9,585; 1,218	-10,566; 0,080	-0,36 [-0,597; -0,117] 0,0035	-0,36 [-0,597; -0,120] 0,0032	-0,04 [-0,276; 0,201] 0,7585
<p>*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

Veränderung zu Baseline im WPAI (Präsentismus)

Tabelle 6-23: WPAI (Präsentismus) – mITTc-G (Rücklaufquote)

WPAI (Präsentismus) – mITTc-G (Rücklaufquote)			
FOCUS	Behandlungsgruppen		
	Placebo + BSC	Fremanezumab	
		vj.	mtl.
N	195	181	207
Baseline			
n* (%)	137 (70)	128 (71)	134 (65)
Monat 3			
n (%)	105 (54)	106 (59)	110 (53)
* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]			

Tabelle 6-24: Veränderung im WPAI (Präsentismus) – mITTc-G

Veränderung im WPAI (Präsentismus) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n*	137	128	134	-		
MW (SD)	37,08 (22,79)	41,48 (23,14)	39,48 (21,18)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-4,16 (21,75)	-13,28 (23,35)	-12,99 (23,78)	-6,64 [-13,174; -0,107] 0,0454	-7,42 [-13,722; -1,111] 0,0163	-0,78 [-7,321; 5,768] 0,9579
LS MW (SE)	-6,53 (2,75)	-13,17 (2,86)	-13,94 (2,82)	Hedges' g		
95 %-KI	-11,937; -1,117	-18,798; -7,537	-19,490; -8,397	-0,40 [-0,647; -0,160] 0,0012	-0,39 [-0,627; -0,146] 0,0016	0,01 [-0,230; 0,255] 0,9209
*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Veränderung zu Baseline im WPAI (Gesamteinschränkung)

Tabelle 6-25: WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTc-G (Rücklaufquote)

WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTc-G (Rücklaufquote)			
FOCUS	Behandlungsgruppen		
	Placebo + BSC	Fremanezumab	
		vj.	mtl.
N	195	181	207
Baseline			
n* (%)	137 (70)	128 (71)	134 (65)
Monat 3			
n (%)	105 (54)	106 (59)	110 (53)
* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]			

Tabelle 6-26: Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTc-G

Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n*	137	128	134	-		
MW (SD)	41,03 (24,86)	46,07 (25,15)	44,56 (24,29)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-3,44 (24,90)	-14,05 (23,68)	-15,24 (27,15)	-8,12 [-15,415; -0,815] 0,0251	-10,35 [-17,406; -3,291] 0,0018	-2,23 [-9,537; 5,070] 0,7519
LS MW (SE)	-4,93 (3,08)	-13,05 (3,20)	-15,28 (3,15)	Hedges' g		
95 %-KI	-10,991; 1,125	-19,336; -6,760	-21,478; -9,084	-0,44 [-0,679; -0,191] 0,0005	-0,45 [-0,693; -0,211] 0,0002	-0,05 [-0,289; 0,196] 0,7067
<p>*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

Veränderung zu Baseline im WPAI (Aktivitätseinschränkung)

Tabelle 6-27: WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTc-G (Rücklaufquote)

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTc-G (Rücklaufquote)			
FOCUS	Behandlungsgruppen		
	Placebo + BSC	Fremanezumab	
		vj.	mtl.
N	195	181	207
Baseline			
n (%)	195 (100)	181 (100)	207 (100)
Monat 3			
n (%)	183 (94)	179 (99)	198 (96)
BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]			

Tabelle 6-28: Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTc-G

Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	181	207	-		
MW (SD)	44,62 (23,73)	47,85 (22,74)	45,80 (23,40)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-4,00 (25,45)	-15,58 (26,06)	-15,41 (25,04)	-9,89 [-15,707; -4,080] 2e-04	-9,89 [-15,522; -4,266] 1e-04	0,00 [-5,770; 5,770] 1e+00
LS MW (SE)	-6,13 (2,56)	-16,02 (2,64)	-16,02 (2,54)	Hedges' g		
95 %-KI	-11,163; -1,093	-21,203; -10,841	-21,017; -11,027	-0,45 [-0,654; -0,244] <0,0001	-0,45 [-0,649; -0,253] <0,0001	0,01 [-0,193; 0,206] 0,9479
BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Rücklaufquote MSQoL

Tabelle 6-29: MSQoL – mITTc-G (Rücklaufquote)

MSQoL – mITTc-G (Rücklaufquote)			
FOCUS	Behandlungsgruppen		
	Placebo + BSC	Fremanezumab	
		vj.	mtl.
N	195	181	207
Baseline			
n (%)	195 (100)	181 (100)	207 (100)
Monat 3			
n (%)	183 (94)	179 (99)	198 (96)
BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]			

Veränderung des MSQoL zu Baseline

Tabelle 6-30: Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTc-G

Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	181	207	-		
MW (SD)	47,56 (19,02)	46,95 (17,72)	48,23 (17,16)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	9,74 (17,15)	17,14 (21,52)	19,37 (19,43)	7,71 [3,078; 12,352] 0,0003	10,28 [5,801; 14,763] <0,0001	2,57 [-2,032; 7,166] 0,3906
LS MW (SE)	8,67 (1,93)	16,39 (1,99)	18,95 (1,91)	Hedges' g		
95 %-KI	4,893; 12,453	12,485; 20,291	15,209; 22,700	0,38 [0,177; 0,585] 0,0003	0,52 [0,325 ; 0,722] <0,0001	0,11 [-0,091; 0,309] 0,2848
BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Statistische Auswertung basierend auf MMRM. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Tabelle 6-31: Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTc-G

Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	181	207	-		
MW (SD)	64,18 (20,99)	62,93 (19,54)	63,43 (21,22)	-		
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	8,56 (17,35)	12,76 (18,16)	16,04 (18,73)	LS MD		
				3,95 [-0,258; 8,150] 0,0712	7,42 [3,354; 11,482] 0,0001	3,47 [-0,695; 7,639] 0,1241
				Hedges' g		
LS MW (SE)	8,00 (1,74)	11,95 (1,80)	15,42 (1,73)	0,24 [0,033; 0,439] 0,0226	0,41 [0,215; 0,611] <0,0001	0,18 [-0,023; 0,377] 0,0821
95 %-KI	4,586; 11,423	8,419; 15,481	12,035; 18,809			
<p>BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf MMRM.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

Tabelle 6-32: Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTc-G

Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Baseline						
n	195	181	207	-		
MW (SD)	60,62 (25,34)	57,68 (25,15)	63,09 (22,53)	-		
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	8,1 (21,88)	15,8 (23,31)	17,2 (21,96)	6,89 [1,788; 11,999] 0,0044	11,16 [6,231; 16,095] <0,0001	4,27 [-0,801; 9,340] 0,1188
LS MW (SE)	6,05 (2,11)	12,95 (2,19)	17,21 (2,09)	Hedges' g		
95 %-KI	1,913; 10,191	8,656; 17,235	13,115; 21,314	0,34 [0,137; 0,544] 0,0011	0,41 [0,217 ; 0,612] <0,0001	0,06 [-0,138; 0,261] 0,5436
<p>BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf MMRM.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

MSQoL-Responder

Tabelle 6-33: MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) – mITTc-G

MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,21 [1,039; 1,411] 0,0141	1,27 [1,096; 1,465] 0,0014	1,05 [0,923; 1,186] 0,4775
				OR		
n (%)	195 (100)	181 (100)	207 (100)	1,71 [1,114; 2,615] 0,0141	2,01 [1,318; 3,051] 0,0011	1,18 [0,754; 1,831] 0,4756
Ja (%)	113 (58)	127 (70)	152 (73)			
Nein (%)	82 (42)	54 (30)	55 (27)			
				ARR		
				0,12 [0,026; 0,218] 0,0128	0,15 [0,063; 0,247] 0,0009	0,03 [-0,057; 0,122] 0,4762
ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab						
Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.						
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

Tabelle 6-34: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) – mITTc-G

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 5,0$ Punkte) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,24 [1,066; 1,441] 0,0052	1,27 [1,096; 1,465] 0,0014	1,02 [0,904; 1,156] 0,7237
				OR		
n (%)	195 (100)	181 (100)	207 (100)	1,85 [1,202; 2,846] 0,0052	2,01 [1,318; 3,051] 0,0011	1,08 [0,693; 1,696] 0,7231
Ja (%)	113 (58)	130 (72)	152 (73)			
Nein (%)	82 (42)	51 (28)	55 (27)			
				ARR		
				0,14 [0,043; 0,234] 0,0044	0,15 [0,063; 0,247] 0,0009	0,02 [-0,073; 0,105] 0,7234
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

Tabelle 6-35: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 7,9$ Punkte) – mITTc-G

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um $\geq 7,9$ Punkte) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,41 [1,147; 1,734] 0,0011	1,43 [1,170; 1,749] 0,0005	1,01 [0,859; 1,198] 0,8642
				OR		
n (%)	195 (100)	181 (100)	207 (100)	1,99 [1,319; 2,999] 0,0010	2,06 [1,385; 3,067] 0,0004	1,04 [0,691; 1,554] 0,8641
Ja (%)	81 (42)	106 (59)	123 (59)			
Nein (%)	114 (58)	75 (41)	84 (41)			
				ARR		
				0,17 [0,071; 0,270] 0,0008	0,18 [0,083; 0,275] 0,0003	0,01 [-0,090; 0,107] 0,8641
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

Tabelle 6-36: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte) – mITTc-G

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 8,0$ Punkte) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,29 [1,041; 1,606] 0,0204	1,39 [1,131; 1,707] 0,0017	1,07 [0,897; 1,288] 0,4351
				OR		
n (%)	195 (100)	181 (100)	207 (100)	1,62 [1,079; 2,442] 0,0200	1,91 [1,282; 2,833] 0,0014	1,17 [0,786; 1,753] 0,4334
Ja (%)	80 (41)	96 (53)	118 (57)			
Nein (%)	115 (59)	85 (47)	89 (43)			
				ARR		
				0,12 [0,020; 0,220] 0,0189	0,16 [0,063; 0,256] 0,0012	0,04 [-0,060; 0,139] 0,4331
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

Tabelle 6-37: MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte) – mITTc-G

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um $\geq 10,6$ Punkte) – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,29 [1,041; 1,606] 0,0204	1,39 [1,131; 1,707] 0,0017	1,07 [0,897; 1,288] 0,4351
				OR		
n (%)	195 (100)	181 (100)	207 (100)	1,62 [1,079; 2,442] 0,0200	1,91 [1,282; 2,833] 0,0014	1,17 [0,786; 1,753] 0,4334
Ja (%)	80 (41)	96 (53)	118 (57)			
Nein (%)	115 (59)	85 (47)	89 (43)			
				ARR		
				0,12 [0,020; 0,220] 0,0189	0,16 [0,063; 0,256] 0,0012	0,04 [-0,060; 0,139] 0,4331
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

Überlebensrate

Tabelle 6-38: Überlebensrate – mITTc-G

Überlebensrate – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Überlebensrate						
n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	RR		
				1,08 [0,021; 54,002] 0,9703	0,94 [0,019; 47,252] 0,9762	0,87 [0,017; 43,859] 0,9466
				OR		
				1,08 [0,021; 54,567] 0,9704	0,94 [0,019; 47,714] 0,9763	0,87 [0,017; 44,306] 0,9467
				ARR		
				0 [-0,01; 0,01] 1	0 [-0,01; 0,01] 1	0 [-0,01; 0,01] 1
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

UEs

Tabelle 6-39: UEs – mITTc-G

UEs – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE						
n (%)	101 (52)	106 (59)	102 (49)	RR		
				1,13 [0,942; 1,357] 0,1875	0,95 [0,784; 1,154] 0,6135	0,84 [0,699; 1,012] 0,0669
				OR		
				1,32 [0,875; 1,978] 0,1878	0,90 [0,611; 1,337] 0,6136	0,69 [0,460; 1,028] 0,0676
				ARR		
				0,07 [-0,033; 0,168] 0,1861	-0,03 [-0,123; 0,073] 0,6135	-0,09 [-0,192; 0,006] 0,0658
Anzahl der Patienten mit milden UEs						
n (%)	92 (47)	93 (51)	86 (42)	RR		
				1,09 [0,887; 1,337] 0,4153	0,88 [0,707; 1,097] 0,2561	0,81 [0,652; 1,002] 0,0527
				OR		
				1,18 [0,789; 1,774] 0,4156	0,80 [0,536; 1,180] 0,2560	0,67 [0,450; 1,005] 0,0529
				ARR		
				0,04 [-0,059; 0,143] 0,4151	-0,06 [-0,153; 0,041] 0,2552	-0,10 [-0,197; 0,001] 0,0516
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs						
n (%)	29 (15)	34 (19)	39 (19)	RR		

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

UEs – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
				1,26 [0,804; 1,985] 0,3114	1,27 [0,817; 1,965] 0,2909	1,00 [0,663; 1,518] 0,9888
				OR		
				1,32 [0,769; 2,278] 0,3110	1,33 [0,785; 2,249] 0,2897	1,00 [0,602; 1,672] 0,9888
				ARR		
				0,04 [-0,037; 0,115] 0,3111	0,04 [-0,033; 0,113] 0,2867	0,00 [-0,077; 0,079] 0,9888
Anzahl der Patienten mit schweren UEs						
				RR		
				1,08 [0,220; 5,270] 0,9267	1,57 [0,380; 6,482] 0,5329	1,46 [0,353; 6,013] 0,6025
				OR		
n (%)	3 (2)	3 (2)	5 (2)	1,08 [0,215; 5,414] 0,9267	1,58 [0,373; 6,719] 0,5326	1,47 [0,346; 6,233] 0,6023
				ARR		
				0,00 [-0,024; 0,027] 0,9268	0,01 [-0,018; 0,036] 0,5263	0,01 [-0,020; 0,036] 0,5956
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

UEs von besonderem Interesse

Tabelle 6-40: UEs von besonderem Interesse – mITTc-G

UEs von besonderem Interesse – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse						
n (%)	1 (1)	2 (1)	5 (2)	RR		
				2,15 [0,197; 23,560] 0,5293	4,71 [0,555; 39,958] 0,1554	2,19 [0,429; 11,131] 0,3463
				OR		
				2,17 [0,195; 24,111] 0,5291	4,80 [0,556; 41,475] 0,1538	2,22 [0,425; 11,560] 0,3454
ARR						
				0,01 [-0,012; 0,024] 0,5244	0,02 [-0,004; 0,042] 0,1079	0,01 [-0,013; 0,039] 0,3208
ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, mITT = modified intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]						

UEs gemäß Systemorganklassen

Tabelle 6-41: UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc-G

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	39 (20)	27 (15)	32 (15)	RR		
				0,75 [0,477; 1,166] 0,1986	0,77 [0,506; 1,182] 0,2345	1,04 [0,647; 1,661] 0,8822
				OR		
				0,70 [0,409; 1,202] 0,1968	0,73 [0,437; 1,224] 0,2338	1,04 [0,598; 1,819] 0,8821
				ARR		
				-0,05 [-0,127; 0,026] 0,1926	-0,05 [-0,120; 0,029] 0,2334	0,01 [-0,066; 0,077] 0,8820
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
n (%)	1 (1)	1 (1)	1 (0)	RR		
				1,08 [0,068; 17,097] 0,9579	0,94 [0,059; 14,957] 0,9662	0,87 [0,055; 13,879] 0,9242
				OR		
				1,08 [0,067; 17,359] 0,9579	0,94 [0,058; 15,161] 0,9662	0,87 [0,054; 14,071] 0,9242
				ARR		
				0 [-0,014; 0,015] 0,9579	0 [-0,014; 0,013] 0,9663	0 [-0,015; 0,014] 0,9245
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
n (%)	2 (1)	2 (1)	3 (1)	RR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTC-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
				1,08 [0,153; 7,569] 0,9403	1,41 [0,239; 8,366] 0,7032	1,31 [0,222; 7,762] 0,7649
				OR		
				1,08 [0,150; 7,735] 0,9403	1,42 [0,235; 8,585] 0,7031	1,32 [0,217; 7,966] 0,7649
				ARR		
				0 [-0,020; 0,022] 0,9404	0 [-0,017; 0,026] 0,7002	0 [-0,019; 0,026] 0,7621
Erkrankungen des Immunsystems						
				RR		
				0,12 [0,006; 2,207] 0,1534	0,47 [0,087; 2,543] 0,3815	4,37 [0,211; 90,503] 0,3398
				OR		
n (%)	4 (2)	0 (0)	2 (1)	0,12 [0,006; 2,193] 0,1514	0,47 [0,084; 2,573] 0,3809	4,42 [0,211; 92,589] 0,3387
				ARR		
				-0,02 [-0,043; 0,002] 0,0715	-0,01 [-0,035; 0,013] 0,3744	0,01 [-0,007; 0,026] 0,2553
Endokrine Erkrankungen						
				RR		
n (%)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1,08 [0,068; 17,097] 0,9579	0,31 [0,013; 7,663] 0,4774	0,29 [0,012; 7,113] 0,4495
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTC-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
				1,08 [0,067; 17,359] 0,9579	0,31 [0,013; 7,716] 0,4771	0,29 [0,012; 7,162] 0,4493
				ARR		
				0,00 [-0,014; 0,015] 0,9579	-0,01 [-0,019; 0,009] 0,4695	-0,01 [-0,020; 0,009] 0,4621
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
				RR		
				2,15 [0,197; 23,560] 0,5293	3,77 [0,425; 33,419] 0,2335	1,75 [0,324; 9,436] 0,5158
				OR		
n (%)	1 (1)	2 (1)	4 (2)	2,17 [0,195; 24,111] 0,5291	3,82 [0,424; 34,504] 0,2323	1,76 [0,319; 9,743] 0,5153
				ARR		
				0,01 [-0,012; 0,024] 0,5244	0,01 [-0,007; 0,035] 0,1907	0,01 [-0,016; 0,032] 0,5020
Psychiatrische Erkrankungen						
				RR		
				4,31 [0,927; 20,026] 0,0624	4,71 [1,045; 21,226] 0,0436	1,09 [0,441; 2,710] 0,8478
				OR		
n (%)	2 (1)	8 (4)	10 (5)	4,46 [0,935; 21,300] 0,0607	4,90 [1,060; 22,647] 0,0420	1,10 [0,424; 2,844] 0,8478
				ARR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTC-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
				0,03 [0,001; 0,067] 0,0445	0,04 [0,006 ; 0,071] 0,0216	0,00 [-0,038; 0,046] 0,8473
Erkrankungen des Nervensystems						
n (%)	22 (11)	14 (8)	11 (5)	RR		
				0,69 [0,362; 1,299] 0,2468	0,47 [0,235 ; 0,946] 0,0342	0,69 [0,320; 1,475] 0,3356
				OR		
				0,66 [0,326; 1,332] 0,2453	0,44 [0,208 ; 0,936] 0,0330	0,67 [0,296; 1,514] 0,3353
ARR			-0,04 [-0,095; 0,024] 0,2390	-0,06 [-0,114 ; -0,006] 0,0300	-0,02 [-0,074; 0,025] 0,3376	
Augenerkrankungen						
n (%)	3 (2)	5 (3)	0 (0)	RR		
				1,80 [0,435; 7,406] 0,4182	0,13 [0,007; 2,589] 0,1837	0,08 [0,004; 1,428] 0,0858
				OR		
				1,82 [0,428; 7,719] 0,4177	0,13 [0,007; 2,582] 0,1823	0,08 [0,004; 1,408] 0,0838
ARR			0,01 [-0,017; 0,042] 0,4156	-0,02 [-0,035; 0,004] 0,1258	-0,03 [-0,053; -0,002] 0,0355	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
n (%)	5 (3)	3 (2)	1 (0)	RR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTC-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
				0,65 [0,157; 2,666] 0,5462	0,19 [0,022; 1,598] 0,1260	0,29 [0,031; 2,777] 0,2838
				OR		
				0,64 [0,151; 2,719] 0,5458	0,18 [0,021; 1,593] 0,1244	0,29 [0,030; 2,794] 0,2829
				ARR		
				-0,01 [-0,038; 0,020] 0,5393	-0,02 [-0,045; 0,003] 0,0907	-0,01 [-0,033; 0,009] 0,2699
Herzerkrankungen						
				RR		
				1,44 [0,326; 6,331] 0,6322	0,63 [0,106; 3,718] 0,6082	0,44 [0,081; 2,359] 0,3360
				OR		
n (%)	3 (2)	4 (2)	2 (1)	1,45 [0,319; 6,552] 0,6321	0,62 [0,103; 3,777] 0,6081	0,43 [0,078; 2,385] 0,3354
				ARR		
				0,01 [-0,021; 0,034] 0,6324	-0,01 [-0,028; 0,016] 0,6072	-0,01 [-0,038; 0,013] 0,3338
Gefäßerkrankungen						
				RR		
n (%)	4 (2)	7 (4)	4 (2)	1,89 [0,561; 6,333] 0,3050	0,94 [0,239; 3,715] 0,9320	0,50 [0,149; 1,679] 0,2619
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTC-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
				1,92 [0,553; 6,675] 0,3043	0,94 [0,232; 3,815] 0,9320	0,49 [0,141; 1,701] 0,2612
ARR						
				0,02 [-0,016; 0,053] 0,3011	0,00 [-0,029; 0,026] 0,9321	-0,02 [-0,053; 0,014] 0,2615
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
				RR		
				0,36 [0,073; 1,757] 0,2061	1,10 [0,376; 3,213] 0,8630	3,06 [0,644; 14,546] 0,1596
OR						
n (%)	6 (3)	2 (1)	7 (3)	0,35 [0,070; 1,767] 0,2046	1,10 [0,364; 3,340] 0,8630	3,13 [0,642; 15,275] 0,1578
ARR						
				-0,02 [-0,048; 0,009] 0,1770	0,00 [-0,032; 0,038] 0,8628	0,02 [-0,006; 0,052] 0,1233
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
				RR		
				0,78 [0,425; 1,444] 0,4342	0,47 [0,235; 0,946] 0,0342	0,60 [0,286; 1,262] 0,1785
OR						
n (%)	22 (11)	16 (9)	11 (5)	0,76 [0,387; 1,503] 0,4335	0,44 [0,208; 0,936] 0,0330	0,58 [0,261; 1,282] 0,1776
ARR						

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTC-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
				-0,02 [-0,085; 0,036] 0,4302	-0,06 [-0,114; -0,006] 0,0300	-0,04 [-0,087; 0,016] 0,1790
Leber- und Gallenerkrankungen						
n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	RR		
				1,08 [0,021; 54,002] 0,9703	4,71 [0,228; 97,508] 0,3161	4,37 [0,211; 90,503] 0,3398
				OR		
				1,08 [0,021; 54,567] 0,9704	4,76 [0,227; 99,706] 0,3151	4,42 [0,211; 92,589] 0,3387
				ARR		
				0,00 [-0,010; 0,010] 1,0000	0,01 [-0,007; 0,026] 0,2484	0,01 [-0,007; 0,026] 0,2553
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
n (%)	7 (4)	10 (6)	6 (3)	RR		
				1,54 [0,599; 3,958] 0,3709	0,81 [0,276; 2,360] 0,6960	0,52 [0,195; 1,415] 0,2026
				OR		
				1,57 [0,585; 4,218] 0,3704	0,80 [0,265; 2,429] 0,6959	0,51 [0,182; 1,433] 0,2018
				ARR		
				0,02 [-0,023; 0,062] 0,3700	-0,01 [-0,042; 0,028] 0,6962	-0,03 [-0,067; 0,014] 0,2023
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
n (%)	9 (5)	19 (10)	22 (11)	RR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTC-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
				2,27 [1,056; 4,897] 0,0357	2,30 [1,087; 4,877] 0,0294	1,01 [0,567; 1,809] 0,9667
				OR		
				2,42 [1,067; 5,507] 0,0345	2,46 [1,102; 5,479] 0,0279	1,01 [0,530; 1,940] 0,9667
				ARR		
				0,06 [0,005; 0,112] 0,0311	0,06 [0,009; 0,111] 0,0216	0,00 [-0,060; 0,063] 0,9666
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
				RR		
				4,31 [0,486; 38,197] 0,1895	1,88 [0,172; 20,613] 0,6038	0,44 [0,081; 2,359] 0,3360
				OR		
n (%)	1 (1)	4 (2)	2 (1)	4,38 [0,485; 39,597] 0,1881	1,89 [0,170; 21,041] 0,6036	0,43 [0,078; 2,385] 0,3354
				ARR		
				0,02 [-0,007; 0,041] 0,1595	0,00 [-0,012; 0,021] 0,5941	-0,01 [-0,038; 0,013] 0,3338
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
				RR		
n (%)	2 (1)	3 (2)	5 (2)	1,62 [0,273; 9,561] 0,5967	2,36 [0,462; 11,997] 0,3025	1,46 [0,353; 6,013] 0,6025
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTC-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
				1,63 [0,269; 9,847] 0,5965	2,39 [0,458; 12,458] 0,3015	1,47 [0,346; 6,233] 0,6023
ARR						
				0,01 [-0,017; 0,030] 0,5961	0,01 [-0,011; 0,039] 0,2806	0,01 [-0,020; 0,036] 0,5956
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen						
				RR		
				1,08 [0,021; 54,002] 0,9703	2,83 [0,116; 68,971] 0,5238	2,62 [0,108; 64,016] 0,5539
OR						
n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1,08 [0,021; 54,567] 0,9704	2,84 [0,115; 70,137] 0,5234	2,64 [0,107; 65,130] 0,5535
ARR						
				0 [-0,010; 0,010] 1,0000	0 [-0,009; 0,018] 0,4829	0 [-0,009; 0,019] 0,4922
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
				RR		
				1,02 [0,661; 1,562] 0,9431	1,00 [0,655; 1,514] 0,9845	0,98 [0,641; 1,499] 0,9272
OR						
n (%)	35 (18)	33 (18)	37 (18)	1,02 [0,603; 1,724] 0,9431	0,99 [0,597; 1,657] 0,9845	0,98 [0,581; 1,639] 0,9272
ARR						

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTC-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
				0 [-0,075; 0,081] 0,9432	0 [-0,076; 0,074] 0,9845	0 [-0,080; 0,073] 0,9272
Untersuchungen						
n (%)	4 (2)	11 (6)	12 (6)	RR		
				2,96 [0,961; 9,138] 0,0588	2,83 [0,927; 8,614] 0,0677	0,95 [0,431; 2,109] 0,9072
				OR		
				3,09 [0,966; 9,884] 0,0573	2,94 [0,931; 9,271] 0,0660	0,95 [0,409; 2,211] 0,9072
				ARR		
				0,04 [0,00 ; 0,080] 0,0490	0,04 [0,00; 0,075] 0,0505	0,00 [-0,05; 0,044] 0,9073
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
n (%)	9 (5)	11 (6)	6 (3)	RR		
				1,32 [0,559; 3,104] 0,5293	0,63 [0,228; 1,732] 0,3687	0,48 [0,180; 1,264] 0,1365
				OR		
				1,34 [0,541; 3,306] 0,5292	0,62 [0,215; 1,767] 0,3682	0,46 [0,167; 1,274] 0,1354
				ARR		
				0,01 [-0,031; 0,06] 0,5297	-0,02 [-0,054; 0,02] 0,3667	-0,03 [-0,073; 0,01] 0,1346

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, mITT = modified intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Tabelle 6-42: Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTc-G

Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte						
n (%)	2 (1)	0 (0)	3 (1)	RR		
				0,22 [0,010; 4,457] 0,3206	1,41 [0,239; 8,366] 0,7032	6,12 [0,318; 117,745] 0,2296
				OR		
				0,21 [0,010; 4,471] 0,3196	1,42 [0,235; 8,585] 0,7031	6,21 [0,319; 121,088] 0,2280
			ARR			
			-0,01 [-0,028; 0,007] 0,2494	0,00 [-0,017; 0,026] 0,7002	0,01 [-0,005; 0,034] 0,1362	
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, OR = Odds Ratio, P = Placebo RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

SUEs

Tabelle 6-43: SUEs – mITTc-G

SUEs – mITTc-G						
FOCUS	Behandlungsgruppen			Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Placebo + BSC	Fremanezumab		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	mtl. vs. vj.
		vj.	mtl.			
N	195	181	207	-		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE						
n (%)	3 (2)	1 (1)	3 (1)	RR		
				0,36 [0,038; 3,421] 0,3732	0,94 [0,192; 4,612] 0,9413	2,62 [0,275; 24,997] 0,4018
				OR		
				0,36 [0,037; 3,449] 0,3724	0,94 [0,188; 4,720] 0,9413	2,65 [0,273; 25,674] 0,4011
			ARR			
			-0,01 [-0,030; 0,011] 0,3428	0,00 [-0,025; 0,023] 0,9413	0,01 [-0,011; 0,029] 0,3683	
<p>ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab</p> <p>Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.</p> <p>Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [10]</p>						

7. Anhang: Subgruppenergebnisse mITTc-G (analog zu Galcanezumab)

MMD

Interaktionstests

Tabelle 7-1: Interaktionstests Teil 1: MMD

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6721	0,1353	0,3983	0,0690	0,3792	0,8035	0,0140	0,1160	0,2627
12 Wochen	0,8329	0,1915	0,3658	0,1818	0,1272	0,8018	0,0409	0,1853	0,2731

Tabelle 7-2: Interaktionstests Teil 2: MMD

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0227	0,8926	0,1131	0,4457	0,0456	0,5747	0,8408	0,5434	NA	0,1791
12 Wochen	0,0957	0,7894	0,4778	0,6193	0,1354	0,7458	0,9139	0,4613	NA	0,3300

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-3: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: MMD

MMD					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTC-G, analog Galcanezumab)		Vergleich EffektmaB [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramats	Nein	n	46	27	42
		Hedges' g	-1,02 [-1,529; -0,519] 0,0001	-1,25 [-1,704; -0,787] < 0,0001	-0,34 [-0,830; 0,144] 0,1674
	Ja	n	149	154	165
		Hedges' g	-0,47 [-0,700; -0,243] 0,0001	-0,48 [-0,702; -0,252] < 0,0001	-0,01 [-0,226; 0,214] 0,9598
Änderung in 12 Wochen					
Vortherapie Topiramats	Nein	n	46	27	42
		Hedges' g	-1,39 [-1,923; -0,865] < 0,0001	-1,38 [-1,843; -0,908] < 0,0001	-0,15 [-0,638; 0,330] 0,5336
	Ja	n	149	154	165
		Hedges' g	-0,67 [-0,899; -0,435] < 0,0001	-0,67 [-0,894; -0,439] < 0,0001	0,01 [-0,213; 0,227] 0,9522

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

MMD					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		Hedges' g	-0,46 [-0,684; -0,238] < 0,0001	-0,55 [-0,763; -0,335] < 0,0001	-0,10 [-0,319; 0,110] 0,3399
	Ja	n	29	27	24
		Hedges' g	-1,17 [-1,736; -0,596] 0,0001	-1,12 [-1,700; -0,532] 0,0002	0,17 [-0,379; 0,723] 0,5413
Änderung in Monat 3					
Aurasymptome zu Baseline	Nein	n	87	69	85
		Hedges' g	-0,96 [-1,295; -0,625] < 0,0001	-0,78 [-1,086; -0,466] < 0,0001	0,17 [-0,154; 0,485] 0,3094
	Ja	n	108	112	122
		Hedges' g	-0,33 [-0,591; -0,059] 0,0166	-0,52 [-0,787; -0,260] 0,0001	-0,21 [-0,465; 0,049] 0,1127

Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um $\geq 50\%$

Interaktionstests

Tabelle 7-4: Interaktionstests Teil 1: Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um $\geq 50\%$

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0170	0,5916	0,7430	0,8085	0,4842	0,7410	0,3967	0,7925	0,5456
12 Wochen	0,0227	0,5054	0,8534	0,8233	0,2484	0,8667	0,0515	0,9408	0,6290

Tabelle 7-5: Interaktionstests Teil 2: Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um $\geq 50\%$

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. $8 < < 15$ vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,2160	0,7223	0,2081	0,3267	0,1278	0,1189	0,0704	0,1200	NA	0,4309
12 Wochen	0,5427	0,8920	0,7334	0,7496	0,1575	0,1733	0,0862	0,1613	NA	0,6634

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-6: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um $\geq 50\%$

Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um $\geq 50\%$					
	n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207	
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich EffektmaB [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.	
Änderung in Monat 3					
Migränetyp	CM	n	119	114	125
		# Responder	19	30	42
		RR	1,65 [0,986; 2,756] 0,0568	2,10 [1,302; 3,402] 0,0024	1,28 [0,861; 1,893] 0,2239
	EM	n	76	67	82
		# Responder	14	38	42
		RR	3,08 [1,835; 5,165] < 0,0001	2,78 [1,656; 4,668] 0,0001	0,90 [0,671; 1,216] 0,5015
Änderung in 12 Wochen					
Migränetyp	CM	n	119	114	125
		# Responder	13	32	40
		RR	2,57 [1,423; 4,641] 0,0018	2,93 [1,651; 5,196] 0,0002	1,14 [0,772; 1,683] 0,5096
	EM	n	76	67	82

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um $\geq 50\%$				
	n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
	# Responder	6	33	39
	RR	6,24 [2,788; 13,961] < 0,0001	6,02 [2,705; 13,419] < 0,0001	0,97 [0,692; 1,347] 0,8368

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Interaktionstests

Tabelle 7-7: Interaktionstests Teil 1: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,5365	0,1048	0,2347	0,1083	0,5389	0,5550	0,0087	0,1849	0,2366
12 Wochen	0,6545	0,2079	0,3706	0,0459	0,1771	0,5860	0,0221	0,1541	0,2752

Tabelle 7-8: Interaktionstests Teil 2: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0229	0,7371	0,0581	0,5957	0,1295	0,4851	0,8610	0,9156	NA	0,0689
12 Wochen	0,0361	0,8025	0,4726	0,3782	0,1595	0,5995	0,9340	0,6569	NA	0,1287

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-9: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
		Vergleich EffektmaB [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in 12 Wochen					
Geographische Region	Europa	n	166	156	177
		Hedges' g	-0,79 [-1,021; -0,567] < 0,0001	-0,73 [-0,947; -0,509] < 0,0001	0,03 [-0,184; 0,246] 0,7782
	USA	n	29	25	30
		Hedges' g	-0,56 [-1,117; -0,012] 0,0451	-1,18 [-1,738; -0,626] < 0,0001	-0,63 [-1,180; -0,078] 0,0251
Änderung in Monat 3					
Vorthherapie Topiramats	Nein	n	46	27	42
		Hedges' g	-1,06 [-1,567; -0,553] < 0,0001	-1,17 [-1,628; -0,719] < 0,0001	-0,15 [-0,632; 0,337] 0,5506
	Ja	n	149	154	165
		Hedges' g	-0,42 [-0,651; -0,195] 0,0003	-0,49 [-0,719; -0,269] < 0,0001	-0,07 [-0,290; 0,150] 0,5343

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in 12 Wochen					
Vortherapie Topiramat	Nein	n	46	27	42
		Hedges' g	-1,41 [-1,942; -0,882] < 0,0001	-1,27 [-1,735; -0,814] < 0,0001	0,01 [-0,477; 0,490] 0,9790
	Ja	n	149	154	165
		Hedges' g	-0,63 [-0,861; -0,399] < 0,0001	-0,67 [-0,899; -0,444] < 0,0001	-0,07 [-0,285; 0,155] 0,5613
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		Hedges' g	-0,44 [-0,664; -0,219] 0,0001	-0,56 [-0,773; -0,345] < 0,0001	-0,13 [-0,348; 0,082] 0,2251
	Ja	n	29	27	24
		Hedges' g	-1,10 [-1,663; -0,533] 0,0001	-1,11 [-1,696; -0,528] 0,0002	0,15 [-0,404; 0,697] 0,6021

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
	Änderung in 12 Wochen				
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		Hedges' g	-0,64 [-0,866; -0,415] < 0,0001	-0,72 [-0,941; -0,507] < 0,0001	-0,12 [-0,337; 0,093] 0,2658
	Ja	n	29	27	24
		Hedges' g	-1,54 [-2,140; -0,937] < 0,0001	-1,35 [-1,951; -0,745] < 0,0001	0,33 [-0,219; 0,889] 0,2365

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Interaktionstests

Tabelle 7-10: Interaktionstests Teil 1: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,2209	0,0331	0,9849	0,2093	0,2887	0,4308	0,1942	0,5385	0,2991
12 Wochen	0,3336	0,0246	0,9878	0,1262	0,2920	0,4026	0,4067	0,6830	0,3832

Tabelle 7-11: Interaktionstests Teil 2: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,3120	0,5115	0,2392	0,3347	0,0327	0,5573	0,5528	0,1335	NA	0,9718
12 Wochen	0,3963	0,2227	0,4694	0,4990	0,0519	0,6450	0,6725	0,5481	NA	0,9861

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-12: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	170	151	178
		Hedges' g	-0,18 [-0,404; 0,036] 0,1012	-0,28 [-0,496; -0,073] 0,0084	-0,12 [-0,335; 0,099] 0,2877
	Männlich	n	25	30	29
		Hedges' g	-1,07 [-1,644; -0,504] 0,0002	-0,69 [-1,246; -0,142] 0,0137	0,24 [-0,272; 0,753] 0,3580
Änderung in 12 Wochen					
Geschlecht	Weiblich	n	170	151	178
		Hedges' g	-0,27 [-0,488; -0,047] 0,0176	-0,39 [-0,605; -0,180] 0,0003	-0,14 [-0,357; 0,078] 0,2099
	Männlich	n	25	30	29

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
		Hedges' g	-1,18 [-1,759; -0,603] 0,0001	-0,85 [-1,413; -0,292] 0,0029	0,21 [-0,301; 0,723] 0,4183
	Änderung in Monat 3				
Aurasymptome zu Baseline	Nein	n	87	69	85
		Hedges' g	-0,34 [-0,655; -0,016] 0,0398	-0,12 [-0,422; 0,177] 0,4230	0,17 [-0,150; 0,489] 0,2978
	Ja	n	108	112	122
		Hedges' g	-0,29 [-0,553; -0,022] 0,0341	-0,50 [-0,767; -0,241] 0,0002	-0,21 [-0,472; 0,042] 0,1015

MHD

Interaktionstests

Tabelle 7-13: Interaktionstests Teil 1: MHD

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,7854	0,0925	0,5999	0,0674	0,3144	0,9027	0,0072	0,1132	0,6266
12 Wochen	0,8086	0,2454	0,6246	0,0684	0,0789	0,9576	0,0414	0,1024	0,5291

Tabelle 7-14: Interaktionstests Teil 2: MHD

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0330	0,6129	0,0854	0,4116	0,2289	0,8052	0,9546	0,5930	NA	0,0545
12 Wochen	0,0232	0,9376	0,6305	0,3307	0,3545	0,7969	0,8884	0,2145	NA	0,0970

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-15: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: MHD

MHD					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Nein	n	46	27	42
		Hedges' g	-1,05 [-1,551; -0,539] 0,0001	-1,15 [-1,608; -0,702] < 0,0001	-0,21 [-0,697; 0,272] 0,3903
	Ja	n	149	154	165
		Hedges' g	-0,55 [-0,779; -0,319] < 0,0001	-0,51 [-0,739; -0,288] < 0,0001	0,01 [-0,206; 0,234] 0,9020
Änderung in 12 Wochen					
Vortherapie Topiramat	Nein	n	46	27	42
		Hedges' g	-1,37 [-1,898; -0,843] < 0,0001	-1,30 [-1,763; -0,839] < 0,0001	-0,10 [-0,581; 0,386] 0,6935
	Ja	n	149	154	165

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

MHD					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
		Hedges' g	-0,77 [-1,000; -0,532] < 0,0001	-0,74 [-0,970; -0,512] < 0,0001	-0,02 [-0,244; 0,195] 0,8271
		Änderung in Monat 3			
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		Hedges' g	-0,56 [-0,781; -0,333] < 0,0001	-0,59 [-0,801; -0,372] < 0,0001	-0,08 [-0,297; 0,132] 0,4508
	Ja	n	29	27	24
		Hedges' g	-1,16 [-1,731; -0,592] 0,0001	-1,07 [-1,653; -0,491] 0,0003	0,25 [-0,303; 0,802] 0,3760
Änderung in 12 Wochen					
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		Hedges' g	-0,75 [-0,973; -0,518] < 0,0001	-0,79 [-1,007; -0,570] < 0,0001	-0,12 [-0,336; 0,094] 0,2702
	Ja	n	29	27	24
		Hedges' g	-1,63 [-2,243; -1,021] < 0,0001	-1,45 [-2,058; -0,834] < 0,0001	0,44 [-0,115; 0,999] 0,1197

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD

Interaktionstests

Tabelle 7-16: Interaktionstests Teil 1: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,2160	0,8241	0,8017	0,5001	0,7108	0,8434	0,4592	0,8115	0,9913
12 Wochen	0,0047	0,8684	0,6677	0,6908	0,1634	0,4358	0,0634	0,6574	0,6651

Tabelle 7-17: Interaktionstests Teil 2: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. $8 - < 15$ vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0596	0,7450	0,2596	0,6114	0,5814	0,4999	0,4510	0,8047	NA	0,0796
12 Wochen	0,0275	0,7460	0,9995	0,9341	0,1591	0,0326	0,0058	0,1011	NA	0,7953

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-18: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD

Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in 12 Wochen					
Migränentyp	CM	n	119	114	125
		# Responder	14	37	49
		RR	2,76 [1,578; 4,824] 0,0004	3,33 [1,945; 5,708] < 0,0001	1,21 [0,857; 1,702] 0,2810
	EM	n	76	67	82
		# Responder	5	39	42
		RR	8,85 [3,703; 21,143] < 0,0001	7,79 [3,251; 18,641] < 0,0001	0,88 [0,657; 1,179] 0,3920
Änderung in 12 Wochen					
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		# Responder	19	62	80

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
		RR	3,52 [2,210; 5,599] < 0,0001	3,82 [2,426; 6,014] < 0,0001	1,09 [0,843; 1,399] 0,5236
	Ja	n	29	27	24
		# Responder	0	14	11
RR		31,11 [1,948; 496,910] 0,0150	27,69 [1,718; 446,522] 0,0192	0,88 [0,501; 1,558] 0,6696	
Änderung in 12 Wochen					
Häufigkeit Migränetage zu Baseline	≤ 8	n	37	20	26
		# Responder	3	14	13
		RR	8,63 [2,811; 26,514] 0,0002	6,17 [1,951; 19,492] 0,0019	0,71 [0,442; 1,154] 0,1692
	≥ 15	n	83	78	
		# Responder	11	21	27
		RR	2,03 [1,049; 3,934] 0,0355	2,61 [1,392; 4,900] 0,0028	1,29 [0,799; 2,070] 0,3009
	$>8 - <15$	n	75	82	103
		# Responder	5	41	51

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD					
	n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207	
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.	
	RR	7,50 [3,130; 17,974] < 0,0001	7,43 [3,115; 17,710] < 0,0001	0,99 [0,740; 1,325] 0,9477	
	Änderung in 12 Wochen				
Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	10 - 14	n	31	30	40
		# Responder	3	12	19
		RR	4,13 [1,294; 13,202] 0,0166	4,91 [1,596; 15,099] 0,0055	1,19 [0,688; 2,050] 0,5374
	4 - 9	n	45	36	42
		# Responder	2	26	23
		RR	16,25 [4,130; 63,938] 0,0001	12,32 [3,092; 49,092] 0,0004	0,76 [0,539; 1,067] 0,1122

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen

Interaktionstests

Tabelle 7-19: Interaktionstests Teil 1: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6553	0,2426	0,8265	0,1886	0,0879	0,5939	0,4819	0,2431	0,2834
12 Wochen	0,9026	0,1742	0,8685	0,0502	0,0477	0,8625	0,9887	0,6042	0,3246

Tabelle 7-20: Interaktionstests Teil 2: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,2052	0,9094	0,6955	0,5055	0,0391	0,8607	0,9321	0,4198	NA	0,7854
12 Wochen	0,3838	0,7647	0,5228	0,4178	0,0339	0,8541	0,9725	0,7489	NA	0,5840

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-21: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen					
	n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207	
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.	
Änderung in 12 Wochen					
Rasse	Kaukasier	n	182	170	191
		Hedges' g	-0,39 [-0,605; -0,182] 0,0003	-0,44 [-0,643; -0,232] < 0,0001	0,02 [-0,187; 0,227] 0,8499
	Nicht-Kaukasier	n	13	11	16
		Hedges' g	0,28 [-0,526; 1,089] 0,4944	-0,48 [-1,226; 0,262] 0,2043	-0,75 [-1,545; 0,050] 0,0662
Änderung in Monat 3					
Aurasymptome zu Baseline	Nein	n	87	69	85
		Hedges' g	-0,38 [-0,705; -0,062] 0,0194	-0,07 [-0,370; 0,228] 0,6404	0,28 [-0,045; 0,599] 0,0915
	Ja	n	108	112	122

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
		Hedges' g	-0,23 [-0,490; 0,040] 0,0959	-0,48 [-0,745; -0,219] 0,0003	-0,20 [-0,456; 0,058] 0,1297
	Änderung in 12 Wochen				
Aurasymptome zu Baseline	Nein	n	87	69	85
		Hedges' g	-0,44 [-0,759; -0,115] 0,0079	-0,22 [-0,517; 0,082] 0,1551	0,27 [-0,054; 0,589] 0,1032
	Ja	n	108	112	122
		Hedges' g	-0,31 [-0,576; -0,045] 0,0221	-0,58 [-0,844; -0,315] < 0,0001	-0,24 [-0,497; 0,018] 0,0685

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen

Interaktionstests

Tabelle 7-22: Interaktionstests Teil 1: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,9998	0,0721	0,9533	0,1908	0,4074	0,5568	0,5925	0,0680	0,8141
12 Wochen	0,9487	0,0459	0,6173	0,0725	0,0726	0,4992	0,8651	0,0127	0,8990

Tabelle 7-23: Interaktionstests Teil 2: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0048	0,0116	0,8383	0,0079	0,2208	0,6881	0,9991	0,5972	NA	0,0029
12 Wochen	0,0076	0,1492	0,5178	0,0001	0,4449	0,8193	0,9868	0,9544	NA	0,0005

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-24: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in 12 Wochen					
Geschlecht	Weiblich	n	170	151	178
		Hedges' g	-0,56 [-0,784; -0,336] < 0,0001	-0,53 [-0,748; -0,320] < 0,0001	0,00 [-0,217; 0,217] 1,0000
	Männlich	n	25	30	29
		Hedges' g	-0,81 [-1,366; -0,259] 0,0040	-0,39 [-0,933; 0,147] 0,1541	0,46 [-0,057; 0,979] 0,0809
Änderung in 12 Wochen					
Vortherapie Antidepressiva	Nein	n	80	72	90
		Hedges' g	-0,40 [-0,717; -0,074] 0,0159	-0,21 [-0,514; 0,090] 0,1694	0,20 [-0,112; 0,510] 0,2092
	Ja	n	115	109	117

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
		Hedges' g	-0,74 [-1,011; -0,468] < 0,0001	-0,71 [-0,981; -0,449] < 0,0001	-0,02 [-0,277; 0,246] 0,9057
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		Hedges' g	-0,35 [-0,569; -0,126] 0,0021	-0,42 [-0,629; -0,205] 0,0001	-0,08 [-0,292; 0,138] 0,4828
	Ja	n	29	27	24
		Hedges' g	-1,02 [-1,577; -0,458] 0,0004	-0,76 [-1,322; -0,199] 0,0079	0,43 [-0,124; 0,990] 0,1276
Änderung in 12 Wochen					
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		Hedges' g	-0,50 [-0,721; -0,275] < 0,0001	-0,49 [-0,699; -0,272] < 0,0001	-0,01 [-0,229; 0,200] 0,8940
	Ja	n	29	27	24
		Hedges' g	-1,14 [-1,705; -0,569] 0,0001	-0,64 [-1,196; -0,085] 0,0239	0,64 [0,075; 1,205] 0,0264

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Botox	Nein	n	153	135	156
		Hedges' g	-0,39 [-0,619; -0,151] 0,0013	-0,43 [-0,655; -0,204] 0,0002	-0,04 [-0,271; 0,191] 0,7328
	Ja	n	42	46	51
		Hedges' g	-0,68 [-1,107; -0,246] 0,0021	-0,61 [-1,025; -0,189] 0,0044	0,09 [-0,305; 0,493] 0,6433
Änderung in Monat 3					
Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	2	n	78	65	76
		Hedges' g	-0,28 [-0,606; 0,055] 0,1028	-0,50 [-0,822; -0,180] 0,0022	-0,19 [-0,525; 0,139] 0,2535
	3	n	65	70	87
		Hedges' g	-0,46 [-0,804; -0,120] 0,0082	-0,27 [-0,594; 0,052] 0,0995	0,13 [-0,182; 0,448] 0,4076
	4	n	52	46	44

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
		Hedges' g	-0,63 [-1,041; -0,222] 0,0025	-0,86 [-1,282; -0,441] 0,0001	-0,06 [-0,473; 0,359] 0,7878
	Änderung in 12 Wochen				
Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	2	n	78	65	76
		Hedges' g	-0,28 [-0,615; 0,047] 0,0921	-0,52 [-0,838; -0,195] 0,0016	-0,22 [-0,551; 0,113] 0,1967
	3	n	65	70	87
		Hedges' g	-0,58 [-0,921; -0,231] 0,0011	-0,33 [-0,649; -0,002] 0,0486	0,15 [-0,164; 0,467] 0,3459
	4	n	52	46	44
		Hedges' g	-0,97 [-1,396; -0,550] < 0,0001	-0,93 [-1,357; -0,510] < 0,0001	0,19 [-0,223; 0,610] 0,3627
Änderung in Monat 3					
4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie	Nein	n	165	152	184
		Hedges' g	-0,38 [-0,604; -0,158] 0,0008	-0,40 [-0,610; -0,185] 0,0002	-0,02 [-0,236; 0,195] 0,8518

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
	Ja	n	30	29	23
	Ja	Hedges' g	-0,84 [-1,369; -0,301] 0,0022	-0,91 [-1,478; -0,334] 0,0019	0,08 [-0,468; 0,627] 0,7749
Änderung in 12 Wochen					
4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie	Nein	n	165	152	184
		Hedges' g	-0,50 [-0,726; -0,277] < 0,0001	-0,46 [-0,671; -0,245] < 0,0001	0,01 [-0,203; 0,227] 0,9129
	Ja	n	30	29	23
		Hedges' g	-1,04 [-1,589; -0,497] 0,0002	-0,84 [-1,405; -0,269] 0,0039	0,39 [-0,166; 0,939] 0,1705

Tage mit Photophobie oder Phonophobie

Interaktionstests

Tabelle 7-25: Interaktionstests Teil 1: Tage mit Photophobie oder Phonophobie

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4097	0,4838	0,8760	0,0682	0,3805	0,7775	0,0337	0,1739	0,9248
12 Wochen	0,5052	0,8230	0,9890	0,1890	0,2927	0,7441	0,1014	0,0926	0,7761

Tabelle 7-26: Interaktionstests Teil 2: Tage mit Photophobie oder Phonophobie

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,1888	0,6888	0,0108	0,0428	0,1182	0,9005	0,5664	0,6337	NA	0,5575
12 Wochen	0,1102	0,8984	0,0090	0,0660	0,1280	0,7556	0,8128	0,8320	NA	0,5217

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-27: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: Tage mit Photophobie oder Phonophobie

Tagen mit Photophobie oder Phonophobie					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich EffektmaB [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramamat	Nein	n	46	27	42
		Hedges' g	-0,50 [-0,979; -0,014] 0,0436	-1,19 [-1,649; -0,738] < 0,0001	-0,56 [-1,053; -0,067] 0,0260
	Ja	n	149	154	165
		Hedges' g	-0,36 [-0,589; -0,134] 0,0018	-0,35 [-0,573; -0,127] 0,0021	0,00 [-0,222; 0,218] 0,9869
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Valproinsäure	Nein	n	153	142	158
		Hedges' g	-0,33 [-0,560; -0,100] 0,0049	-0,33 [-0,551; -0,103] 0,0042	-0,01 [-0,232; 0,221] 0,9613
	Ja	n	42	39	49
		Hedges' g	-0,67 [-1,121; -0,218] 0,0037	-1,10 [-1,546; -0,659] < 0,0001	-0,39 [-0,816; 0,040] 0,0755

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Tagen mit Photophobie oder Phonophobie					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in 12 Wochen					
Vortherapie Valproinsäure	Nein	n	153	142	158
		Hedges' g	-0,41 [-0,645; -0,183] 0,0004	-0,46 [-0,689; -0,238] 0,0001	-0,04 [-0,270; 0,183] 0,7072
	Ja	n	42	39	49
		Hedges' g	-0,97 [-1,437; -0,506] < 0,0001	-1,15 [-1,593; -0,701] < 0,0001	-0,17 [-0,599; 0,250] 0,4192
Änderung in Monat 3					
Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	2	n	78	65	76
		Hedges' g	-0,16 [-0,492; 0,167] 0,3341	-0,52 [-0,842; -0,199] 0,0015	-0,35 [-0,681; -0,014] 0,0411
	3	n	65	70	87
		Hedges' g	-0,51 [-0,855; -0,168] 0,0035	-0,32 [-0,643; 0,003] 0,0525	0,13 [-0,189; 0,441] 0,4319
	4	n	52	46	44

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Tagen mit Photophobie oder Phonophobie				
	n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
	Hedges' g	-0,53 [-0,933; -0,121] 0,0110	-0,83 [-1,248; -0,410] 0,0001	-0,23 [-0,651; 0,183] 0,2722

MAHMD

Interaktionstests

Tabelle 7-28: Interaktionstests Teil 1: MAHMD

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,9993	0,2130	0,6680	0,6716	0,7884	0,5709	0,0041	0,2598	0,6534
12 Wochen	0,9079	0,2498	0,5954	0,5214	0,5150	0,2862	0,0101	0,5319	0,6917

Tabelle 7-29: Interaktionstests Teil 2: MAHMD

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0090	0,7089	0,0434	0,4759	0,2265	0,4699	0,9988	0,1501	NA	0,5006
12 Wochen	0,0405	0,7781	0,3674	0,6685	0,3311	0,4924	0,9816	0,1285	NA	0,3342

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-30: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: MAHMD

MAHMD					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Nein	n	46	27	42
		Hedges' g	-0,99 [-1,495; -0,488] 0,0001	-1,04 [-1,487; -0,593] < 0,0001	-0,11 [-0,590; 0,378] 0,6678
	Ja	n	149	154	165
		Hedges' g	-0,53 [-0,755; -0,296] < 0,0001	-0,57 [-0,792; -0,340] < 0,0001	-0,03 [-0,252; 0,188] 0,7777
Änderung in 12 Wochen					
Vortherapie Topiramat	Nein	n	46	27	42
		Hedges' g	-1,34 [-1,860; -0,810] < 0,0001	-1,24 [-1,694; -0,777] < 0,0001	-0,02 [-0,506; 0,461] 0,9283
	Ja	n	149	154	165

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

MAHMD					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
		Hedges' g	-0,74 [-0,976; -0,509] < 0,0001	-0,76 [-0,987; -0,528] < 0,0001	-0,03 [-0,251; 0,189] 0,7809
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		Hedges' g	-0,52 [-0,746; -0,299] < 0,0001	-0,58 [-0,790; -0,361] < 0,0001	-0,06 [-0,275; 0,154] 0,5823
	Ja	n	29	27	24
		Hedges' g	-1,27 [-1,853; -0,696] < 0,0001	-1,40 [-2,012; -0,796] < 0,0001	-0,08 [-0,632; 0,468] 0,7709
Änderung in 12 Wochen					
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		Hedges' g	-0,74 [-0,969; -0,514] < 0,0001	-0,78 [-0,997; -0,561] < 0,0001	-0,07 [-0,288; 0,142] 0,5045
	Ja	n	29	27	24
		Hedges' g	-1,60 [-2,209; -0,994] < 0,0001	-1,58 [-2,204; -0,955] < 0,0001	0,15 [-0,397; 0,705] 0,5832

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

MAHMD					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Valproinsäure	Nein	n	153	142	158
		Hedges' g	-0,68 [-0,910; -0,440] < 0,0001	-0,60 [-0,826; -0,372] < 0,0001	0,08 [-0,147; 0,307] 0,4901
	Ja	n	42	39	49
		Hedges' g	-0,44 [-0,888; 0,001] 0,0507	-0,95 [-1,388; -0,516] < 0,0001	-0,53 [-0,957; -0,095] 0,0169

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation

Interaktionstests

Tabelle 7-31: Interaktionstests Teil 1: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,9957	0,1269	0,4816	0,0596	0,6452	0,9193	0,0288	0,3009	0,9434
12 Wochen	0,6837	0,2571	0,5300	0,0612	0,2611	0,7345	0,1324	0,4304	0,7202

Tabelle 7-32: Interaktionstests Teil 2: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0606	0,5442	0,0137	0,1970	0,0985	0,5333	0,8975	0,0435	NA	0,1457
12 Wochen	0,1257	0,8253	0,2320	0,2918	0,2476	0,7144	0,6250	0,0093	NA	0,1562

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-33: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramate	Nein	n	46	27	42
		Hedges' g	-0,84 [-1,335; -0,344] 0,0009	-0,85 [-1,292; -0,416] 0,0001	-0,04 [-0,526; 0,441] 0,8643
	Ja	n	149	154	165
		Hedges' g	-0,49 [-0,724; -0,266] < 0,0001	-0,51 [-0,732; -0,282] < 0,0001	0,00 [-0,216; 0,224] 0,9687
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Valproinsäure	Nein	n	153	142	158
		Hedges' g	-0,63 [-0,861; -0,393] < 0,0001	-0,49 [-0,720; -0,269] < 0,0001	0,16 [-0,068; 0,386] 0,1709
	Ja	n	42	39	49

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTC-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
		Hedges' g	-0,40 [-0,842; 0,044] 0,0777	-0,93 [-1,362; -0,493] < 0,0001	-0,53 [-0,959; -0,097] 0,0164
		Änderung in Monat 3			
Übergebrauch an Akutmedikation	Nein	n	104	81	103
		Hedges' g	-0,53 [-0,823; -0,230] 0,0005	-0,60 [-0,877; -0,320] < 0,0001	-0,12 [-0,410; 0,175] 0,4304
	Ja	n	91	100	104
		Hedges' g	-0,61 [-0,901; -0,320] < 0,0001	-0,62 [-0,905; -0,329] < 0,0001	0,01 [-0,267; 0,282] 0,9583
Änderung in 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Nein	n	104	81	103
		Hedges' g	-0,83 [-1,136; -0,528] < 0,0001	-0,91 [-1,193; -0,621] < 0,0001	-0,10 [-0,395; 0,190] 0,4916
	Ja	n	91	100	104
		Hedges' g	-0,85 [-1,145; -0,551] < 0,0001	-0,84 [-1,135; -0,547] < 0,0001	-0,01 [-0,281; 0,268] 0,9637

Veränderung im HIT-6

Interaktionstests

Tabelle 7-34: Interaktionstests Teil 1: Veränderung im HIT-6

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NA	0,2916	0,4068	0,5766	0,9679	0,1754	0,0480	0,1642	0,0325
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-35: Interaktionstests Teil 2: Veränderung im HIT-6

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0611	0,9944	0,8152	0,5200	0,9019	0,0783	0,0927	0,4014	NA	0,6191
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-36: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: Veränderung im HIT-6

Veränderung im HIT-6					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Nein	n	46	27	42
		Hedges' g	-0,90 [-1,401; -0,404] 0,0004	-1,24 [-1,697; -0,781] < 0,0001	-0,33 [-0,816; 0,157] 0,1844
	Ja	n	149	154	165
		Hedges' g	-0,32 [-0,547; -0,093] 0,0056	-0,43 [-0,658; -0,210] 0,0001	-0,10 [-0,319; 0,120] 0,3736
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Flunarizin	Nein	n	141	144	165
		Hedges' g	-0,49 [-0,723; -0,251] 0,0001	-0,55 [-0,775; -0,317] < 0,0001	-0,03 [-0,249; 0,198] 0,8201
	Ja	n	54	37	42

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Veränderung im HIT-6				
	n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
	Hedges' g	-0,22 [-0,642; 0,197] 0,2987	-0,78 [-1,202; -0,365] 0,0002	-0,57 [-1,016; -0,114] 0,0141

HIT-6-Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)

Interaktionstests

Tabelle 7-37: Interaktionstests Teil 1: HIT-6-Responder

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4132	0,6884	0,6337	0,1846	0,4241	0,8014	0,1263	0,9894	0,4879
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-38: Interaktionstests Teil 2: HIT-6-Responder

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,2091	0,2184	0,2185	0,4789	0,6486	0,0465	0,0310	0,9838	NA	0,8396
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-39: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: HIT-6-Responder

HIT-6-Responder					
		n	P N = 195	vj. N = 180	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Häufigkeit Migränetage zu Baseline	≤8	n	37	20	26
		# Responder	0	11	18
		RR	42,07 [2,611; 678,023] 0,0084	52,36 [3,299; 831,093] 0,0050	1,26 [0,785; 2,018] 0,3393
	≥15	n	83	78	
		# Responder	0	27	36
		RR	58,50 [3,630; 942,890] 0,0041	77,65 [4,848; 1243,734] 0,0021	1,33 [0,905; 1,965] 0,1461
	>8 - <15	n	75	82	103
		# Responder	0	48	61
		RR	88,77 [5,571; 1414,542] 0,0015	89,72 [5,638; 1427,876] 0,0014	1,01 [0,794; 1,290] 0,9249

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

HIT-6-Responder					
	n	P N = 195	vj. N = 180	mtl. N = 207	
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.	
Änderung in Monat 3					
Häufigkeit Kopfschmerz- tage zu Baseline bei EM	10 - 14	n	31	30	40
		# Responder	0	21	26
		RR	44,41 [2,813; 701,171] 0,0070	41,22 [2,612; 650,535] 0,0082	0,93 [0,670; 1,287] 0,6564
	4 - 9	n	45	36	42
		# Responder	0	21	25
		RR	53,60 [3,359; 855,275] 0,0048	54,60 [3,430; 869,117] 0,0046	1,02 [0,703; 1,480] 0,9152

MIDAS (Gesamtscore)

Interaktionstests

Tabelle 7-40: Interaktionstests Teil 1: MIDAS (Gesamtscore)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NA	0,1253	0,0899	0,6773	0,4714	0,1906	0,0222	0,1258	0,4160
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-41: Interaktionstests Teil 2: MIDAS (Gesamtscore)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0972	0,1884	0,7940	0,2767	0,3155	0,6794	0,3792	0,3355	NA	0,2147
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-42: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: MIDAS (Gesamtscore)

MIDAS (Gesamtscore)					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramate	Nein	n	46	27	42
		Hedges' g	-0,65 [-1,137; -0,162] 0,0090	-0,75 [-1,187; -0,320] 0,0007	-0,16 [-0,642; 0,327] 0,5235
	Ja	n	149	154	165
		Hedges' g	-0,12 [-0,347; 0,104] 0,2917	-0,36 [-0,583; -0,136] 0,0016	-0,22 [-0,439; 0,001] 0,0511

MIDAS (Grad der Behinderung)

Interaktionstests

Tabelle 7-43: Interaktionstests Teil 1: MIDAS (Grad der Behinderung)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NA	0,0695	0,6452	0,8751	0,3859	0,4660	0,7136	0,1407	0,3376
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-44: Interaktionstests Teil 2: MIDAS (Grad der Behinderung)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,1332	0,5906	0,3871	0,7511	0,6648	0,4714	0,7768	0,4685	NA	0,8842
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Veränderung der VAS im EQ-5D-5L

Interaktionstests

Tabelle 7-45: Interaktionstests Teil 1: Veränderung der VAS im EQ-5D-5L

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramate	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NA	0,3034	0,5592	0,7673	0,5016	0,1169	0,0825	0,7847	0,7688
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-46: Interaktionstests Teil 2: Veränderung der VAS im EQ-5D-5L

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akut-medikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
Monat 3	0,2808	0,3294	0,3017	0,2418	0,2584	0,7276	0,4187	0,9594	NA	0,0548
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

WPAI (Absentismus)

Interaktionstests

Tabelle 7-47: Interaktionstests Teil 1: WPAI (Absentismus)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NA	0,7604	0,0158	0,3235	0,4561	0,7424	0,4156	0,2261	0,6598
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-48: Interaktionstests Teil 2: WPAI (Absentismus)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,2129	0,7047	0,0761	0,1028	0,7286	0,7019	0,7773	0,2574	NA	0,7779
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-49: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: WPAI (Absentismus)

WPAI (Absentismus)					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Alter	>45 Jahre	n	108	95	108
		Hedges' g	-0,63 [-0,964; -0,296] 0,0002	-0,67 [-1,008; -0,332] 0,0001	-0,12 [-0,460; 0,218] 0,4852
	18-45 Jahre	n	87	86	99
		Hedges' g	-0,05 [-0,402; 0,297] 0,7693	-0,03 [-0,376; 0,308] 0,8462	0,01 [-0,322; 0,351] 0,9348

WPAI (Präsentismus)

Interaktionstests

Tabelle 7-50: Interaktionstests Teil 1: WPAI (Präsentismus)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NA	0,2116	0,2241	0,8846	0,2720	0,3853	0,2629	0,8056	0,3674
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-51: Interaktionstests Teil 2: WPAI (Präsentismus)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akut-medikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,7229	0,5333	0,0236	0,0569	0,1956	0,9404	0,1768	0,5494	NA	0,1065
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-52: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: WPAI (Präsentismus)

WPAI (Präsentismus)					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Valproinsäure	N	n	153	142	158
		Hedges' g	-0,45 [-0,724; -0,173] 0,0014	-0,27 [-0,539; 0,003] 0,0528	0,18 [-0,094; 0,451] 0,1984
	Ja	n	42	39	49
		Hedges' g	-0,24 [-0,758; 0,281] 0,3678	-0,77 [-1,296; -0,242] 0,0042	-0,52 [-1,065; 0,022] 0,0600

WPAI (Gesamteinschränkung)

Interaktionstests

Tabelle 7-53: Interaktionstests Teil 1: WPAI (Gesamteinschränkung)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NA	0,2385	0,1610	0,8514	0,4155	0,7718	0,4435	0,4874	0,5928
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-54: Interaktionstests Teil 2: WPAI (Gesamteinschränkung)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,4824	0,5978	0,0193	0,0335	0,2583	0,8491	0,4203	0,2774	NA	0,1330
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-55: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: WPAI (Gesamteinschrnkung)

WPAI (Prsntismus)					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTC-G, analog Galcanezumab)		Vergleich EffektmaB [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Valproinsäure	Nein	n	153	142	158
		Hedges' g	-0,46 [-0,735; -0,183] 0,0011	-0,32 [-0,593; -0,050] 0,0203	0,13 [-0,146; 0,398] 0,3635
	Ja	n	42	39	49
		Hedges' g	-0,33 [-0,849; 0,193] 0,2177	-0,87 [-1,400; -0,336] 0,0014	-0,54 [-1,089; 0,000] 0,0500
Änderung in Monat 3					
Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	2	n	78	65	76
		Hedges' g	-0,41 [-0,796; -0,020] 0,0394	-0,19 [-0,567; 0,179] 0,3074	0,24 [-0,146; 0,635] 0,2197
	3	n	65	70	87

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

WPAI (Präsentismus)					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
		Hedges' g	-0,35 [-0,749; 0,054] 0,0901	-0,35 [-0,743; 0,040] 0,0787	-0,05 [-0,429; 0,327] 0,7910
4	n	52	46	44	
	Hedges' g	-0,62 [-1,130; -0,114] 0,0164	-1,13 [-1,697; -0,555] 0,0001	-0,52 [-1,079; 0,035] 0,0661	

WPAI (Aktivitätseinschränkung)

Interaktionstests

Tabelle 7-56: Interaktionstests Teil 1: WPAI (Aktivitätseinschränkung)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NA	0,2930	0,7938	0,3589	0,9893	0,2663	0,1356	0,0945	0,0333
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-57: Interaktionstests Teil 2: WPAI (Aktivitätseinschränkung)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akut-medikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,2483	0,0983	0,3363	0,4071	0,6651	0,9299	0,6835	0,5675	NA	0,1929
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-58: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: WPAI (Aktivitätseinschränkung)

WPAI (Aktivitätseinschränkung)					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Flunarizin	Nein	n	141	144	165
		Hedges' g	-0,56 [-0,798; -0,324] < 0,0001	-0,47 [-0,695; -0,239] 0,0001	0,11 [-0,118; 0,329] 0,3563
	Ja	n	54	37	42
		Hedges' g	-0,08 [-0,499; 0,338] 0,7068	-0,47 [-0,878; -0,060] 0,0246	-0,39 [-0,840; 0,053] 0,0841

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)

Interaktionstests

Tabelle 7-59: Interaktionstests Teil 1: MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4814	0,0514	0,7840	0,3287	0,8515	0,1685	0,3410	0,3740	0,0025
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-60: Interaktionstests Teil 2: MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0193	0,4288	0,4162	0,6167	0,8667	0,3221	0,6701	0,9322	NA	0,5032
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-61: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Flunarizin	Nein	n	141	144	165
		Hedges' g	0,45 [0,218; 0,688] 0,0002	0,46 [0,237; 0,693] 0,0001	-0,02 [-0,248; 0,199] 0,8284
	Ja	n	54	37	42
		Hedges' g	0,10 [-0,323; 0,514] 0,6546	0,77 [0,355; 1,192] 0,0003	0,61 [0,161; 1,066] 0,0079
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		Hedges' g	0,28 [0,056; 0,497] 0,0140	0,49 [0,281; 0,708] < 0,0001	0,20 [-0,011; 0,419] 0,0623
	Ja	n	29	27	24

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)				
	n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
	Hedges' g	0,85 [0,301; 1,398] 0,0024	0,64 [0,082; 1,192] 0,0245	-0,36 [-0,915; 0,194] 0,2028

MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion, ≥ 5 Punkte)

Interaktionstests

Tabelle 7-62: Interaktionstests Teil 1: MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geographische Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Antidepressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,3627	0,3021	0,2702	0,6287	0,4754	0,1547	0,5220	0,2505	0,1359
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-63: Interaktionstests Teil 2: MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapie n	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,2659	0,1756	0,9363	0,9813	0,8824	0,3742	0,5488	0,5625	NA	0,7612
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)

Interaktionstests

Tabelle 7-64: Interaktionstests Teil 1: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4440	0,3402	0,8676	0,8326	0,8142	0,3939	0,3175	0,0096	0,0371
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-65: Interaktionstests Teil 2: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0167	0,2049	0,1799	0,2645	0,2280	0,3820	0,7433	0,8285	NA	0,2264
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-66: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion)

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTC-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Nein	n	80	72	90
		Hedges' g	-0,14 [-0,461; 0,177] 0,3836	0,02 [-0,282; 0,321] 0,8996	0,17 [-0,142; 0,479] 0,2886
	Ja	n	115	109	117
		Hedges' g	0,53 [0,261; 0,794] 0,0001	0,69 [0,428; 0,959] < 0,0001	0,19 [-0,069; 0,454] 0,1493
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Flunarizin	Nein	n	141	144	165
		Hedges' g	0,32 [0,082; 0,549] 0,0081	0,40 [0,169; 0,623] 0,0006	0,09 [-0,135; 0,312] 0,4399
	Ja	n	54	37	42

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
		Hedges' g	-0,04 [-0,459; 0,378] 0,8491	0,51 [0,101; 0,921] 0,0145	0,54 [0,094; 0,995] 0,0178
		Änderung in Monat 3			
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		Hedges' g	0,11 [-0,106; 0,333] 0,3106	0,39 [0,178; 0,602] 0,0003	0,30 [0,080; 0,511] 0,0073
	Ja	n	29	27	24
		Hedges' g	0,80 [0,250; 1,342] 0,0043	0,50 [-0,048; 1,052] 0,0735	-0,42 [-0,976; 0,136] 0,1390

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 5,0$ Punkte)

Interaktionstests

Tabelle 7-67: Interaktionstests Teil 1: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 5,0$ Punkte)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4150	0,3610	0,9210	0,4885	0,1888	0,2554	0,4901	0,2373	0,5157
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-68: Interaktionstests Teil 2: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 5,0$ Punkte)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. $8 - < 15$ vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,4306	0,0018	0,4764	0,1111	0,1081	0,6466	0,7188	0,7596	NA	0,2024
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-69: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 5,0$ Punkte)

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 5,0$ Punkte)					
	n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207	
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich EffektmaB [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.	
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Botox	N	n	153	135	156
		# Responder	0	100	126
		RR	227,70 [14,281; 3630,432] 0,0001	248,15 [15,575; 3953,574] 0,0001	1,09 [0,962; 1,237] 0,1776
	Ja	n	42	46	51
		# Responder	0	31	
		RR	57,58 [3,635; 912,119] 0,0040	51,99 [3,277; 824,760] 0,0051	0,90 [0,669; 1,215] 0,4978

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 7,9$ Punkte)

Interaktionstests

Tabelle 7-70: Interaktionstests Teil 1: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 7,9$ Punkte)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,1529	0,8410	0,3486	0,9111	0,9692	0,0654	0,5136	0,0305	0,1459
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-71: Interaktionstests Teil 2: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 7,9$ Punkte)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. $8 - < 15$ vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,6239	0,0162	0,4444	0,1277	0,4152	0,0231	0,2170	0,4336	NA	0,1068
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-72: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 7,9$ Punkte)

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 7,9$ Punkte)					
	n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207	
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich EffektmaB [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.	
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Nein	n	80	72	90
		# Responder	0	40	54
		RR	89,94 [5,631; 1436,365] 0,0015	96,96 [6,086; 1544,585] 0,0012	1,08 [0,827; 1,410] 0,5717
	Ja	n	115	109	117
		# Responder	0	67	73
		RR	142,40 [8,925; 2271,886] 0,0004	144,50 [9,061; 2304,461] 0,0004	1,02 [0,827; 1,246] 0,8862
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Botox	Nein	n	153	135	156
		# Responder	0	80	105

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 7,9$ Punkte)					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
		RR	182,39 [11,420; 2912,947] 0,0002	206,96 [12,976; 3300,850] 0,0002	1,14 [0,951; 1,356] 0,1598
Ja		n	42	46	51
		# Responder	0	27	22
		RR	50,27 [3,163; 798,853] 0,0055	37,14 [2,320; 594,327] 0,0106	0,73 [0,494; 1,094] 0,1289
Änderung in Monat 3					
Häufigkeit Migränetage zu Baseline	≤ 8	n	37	20	26
		# Responder	0	16	15
		RR	60,37 [3,815; 955,207] 0,0036	43,87 [2,744; 701,394] 0,0075	0,72 [0,486; 1,071] 0,1052
	≥ 15	n	83	78	
		# Responder	0	41	42
		RR	88,29 [5,525; 1410,878] 0,0015	90,41 [5,660; 1444,308] 0,0014	1,02 [0,763; 1,375] 0,8725
	$>8 - <15$	n	75	82	103
		# Responder	0	49	70

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion, $\geq 7,9$ Punkte)				
	n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
	RR	90,60 [5,687; 1443,291] 0,0014	102,86 [6,473; 1634,476] 0,0010	1,14 [0,911; 1,420] 0,2552

MSQoL (Emotionale Verfassung)

Interaktionstests

Tabelle 7-73: Interaktionstests Teil 1: MSQoL (Emotionale Verfassung)

Subgruppe	Migränetyt	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,7087	0,2879	0,9903	0,4408	0,9118	0,6353	0,7306	0,3212	0,1105
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-74: Interaktionstests Teil 2: MSQoL (Emotionale Verfassung)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 - < 15 vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0151	0,2736	0,9442	0,9312	0,3886	0,1598	0,8913	0,8049	NA	0,6365
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Einzelerggebnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-75: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: MSQoL (Emotionale Verfassung)

MSQoL (Emotionale Verfassung)					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
	Änderung in Monat 3				
Vorthherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		Hedges' g	0,27 [0,045; 0,486] 0,0181	0,39 [0,176; 0,600] 0,0003	0,13 [-0,089; 0,340] 0,2527
	Ja	n	29	27	24
		Hedges' g	0,70 [0,163; 1,246] 0,0107	0,53 [-0,021; 1,080] 0,0596	-0,32 [-0,879; 0,229] 0,2500

MSQoL (Emotionale Verfassung, $\geq 8,0$ Punkte)

Interaktionstests

Tabelle 7-76: Interaktionstests Teil 1: MSQoL (Emotionale Verfassung, $\geq 8,0$ Punkte)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,5540	0,7391	0,8676	0,1108	0,5220	0,3350	0,5027	0,0929	0,0676
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-77: Interaktionstests Teil 2: MSQoL (Emotionale Verfassung, $\geq 8,0$ Punkte)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. $8 < 15$ vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,3164	0,4777	0,1084	0,7069	0,3953	0,1226	0,0975	0,8975	NA	0,4378
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

MSQoL (Emotionale Verfassung $\geq 10,6$ Punkte)

Interaktionstests

Tabelle 7-78: Interaktionstests Teil 1: MSQoL (Emotionale Verfassung $\geq 10,6$ Punkte)

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,5540	0,7391	0,8676	0,1108	0,5220	0,3350	0,5027	0,0929	0,0676
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabelle 7-79: Interaktionstests Teil 2: MSQoL (Emotionale Verfassung $\geq 10,6$ Punkte)

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. $8 < 15$ vs. ≥ 15 Tage	< 10 vs. ≥ 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,3164	0,4777	0,1084	0,7069	0,3953	0,1226	0,0975	0,8975	NA	0,4378
12 Wochen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Sicherheit

Interaktionstests

Tabelle 7-80: Interaktionstests Teil 1: Sicherheit

Subgruppe	Migränetyp	Geschlecht	Alter	Geograph. Region	Rasse	Vortherapie Betablocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
p-Wert	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 - 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
UE	0,4317	0,8430	0,5139	0,7381	0,0555	0,7231	0,2831	0,5355	0,6977
mild UE	0,4212	0,6938	0,3231	0,9170	0,0585	0,5199	0,4722	0,6324	0,2597
moderate UE	0,1483	0,1422	0,2984	0,2044	0,6153	0,7920	0,6860	0,9821	0,8002
schwere UE	0,8316	1,0000	0,4477	0,3198	0,2816	0,0167	0,1833	0,7976	0,2048
UEs von besonderem Interesse	0,6186	0,5249	0,3341	0,4733	1,0000	1,0000	0,5777	0,5249	1,0000
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,9472	1,0000	0,5991	0,9792	0,9222	0,9969	1,0000	0,4322	0,9486
schwerwiegende UE	0,3920	1,0000	0,2842	1,0000	1,0000	0,0648	0,4182	0,2850	0,0528

Tabelle 7-81: Interaktionstests Teil 2: Sicherheit

Subgruppe	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	Übergebrauch an Akutmedikation	Land	4 Klassen prophyl. Migräne- arzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie
p-Wert	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	<= 8 vs. 8 - < 15 vs. >= 15 Tage	< 10 vs. >= 10 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
UE	0,0297	0,7680	0,3358	0,3383	0,9720	0,4260	0,2691	0,7815	NA	0,5748
mild UE	0,0533	0,4835	0,4289	0,4425	0,9295	0,1357	0,4604	0,7574	NA	0,7168
moderate UE	0,0683	0,3877	0,0946	0,1161	0,7805	0,4071	0,2506	0,3068	NA	0,8807
schwere UE	0,3270	0,4843	0,3441	0,1739	0,9579	0,9896	0,9686	0,4841	NA	1,0000
UEs von besonderem Interesse	1,0000	0,2143	0,2125	0,1160	0,6313	0,9334	0,9433	0,3715	NA	0,1868
Therapieabbruch aufgrund von UE	1,0000	0,5623	0,6101	0,1625	0,4579	0,6116	0,7160	0,6676	NA	1,0000
schwerwiegende UE	0,1248	1,0000	0,0506	0,3065	0,3911	0,4248	0,7504	0,3280	NA	1,0000

Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen

Tabelle 7-82: Einzelergbnisse der Subgruppenanalysen: Sicherheit

UEs					
		n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)		Vergleich EffektmaB [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
UE					
Vortherapie Candesartan	Nein	n	166	154	183
		# Responder	79	85	92
		RR	1,16 [0,936; 1,436] 0,1743	1,06 [0,852; 1,310] 0,6172	0,91 [0,744; 1,115] 0,3660
	Ja	n	29	27	24
		# Responder	22		11
		RR	1,07 [0,818; 1,411] 0,6078	0,60 [0,373; 0,977] 0,0400	0,56 [0,351; 0,901] 0,0166
schwere UEs					
Vortherapie Betablocker	Nein	n	65	67	66
		# Responder	0	3	2
		RR	6,79 [0,358; 128,954] 0,2021	4,92 [0,241; 100,627] 0,3004	0,68 [0,117; 3,920] 0,6631
	Ja	n	130	114	141

Addendum Modul 4: Teilpopulation c

UEs				
	n	P N = 195	vj. N = 181	mtl. N = 207
FOCUS (mITTc-G, analog Galcanezumab)	Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	vj. vs. P + BSC	mtl. vs. P + BSC	vj. vs. mtl.
	# Responder	3	0	3
	RR	0,16 [0,009; 3,119] 0,2282	0,92 [0,189; 4,487] 0,9199	5,66 [0,296; 108,539] 0,2497

8. Referenzen

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [Online]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/15/>.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2019. LEITFADEN FÜR MEDIZINISCHE FACHKRÄFTE, Informationen zu den Risiken der Anwendung von valproathaltigen Arzneimitteln bei Patientinnen [Online]. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2018/RI-valproat.html>.
3. Lilly Deutschland GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Galcanezumab (Emgality®). Modul 4A.
4. Lilly Deutschland GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Galcanezumab (Emgality®). Modul 3A.
5. Novartis Pharma GmbH 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Erenumab (Aimovig®). Modul 3A.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss Erenumab.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Erenumab A18-71.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Galcanezumab A19-28.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Fremanezumab A19-44.
10. Teva GmbH 2019. Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA.