

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

Erenumab (Aimovig®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

*Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit
mindestens 4 Migränetagen pro Monat*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	34
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	89
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	89
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT.....	90
4.3.1.3.1.2 Migränetage/Monat – RCT.....	93
4.3.1.3.1.3 Migräneattacken/Monat – RCT.....	104

4.3.1.3.1.4	Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat – RCT	115
4.3.1.3.1.5	HIT-6 – RCT	119
4.3.1.3.1.6	MPFID – RCT	128
4.3.1.3.1.7	EQ-5D-5L (VAS) – RCT	140
4.3.1.3.1.8	WPAI-Headache – RCT	144
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	155
4.3.1.3.1.10	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	164
4.3.1.3.1.11	Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten – RCT.....	167
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	171
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT	172
4.3.1.3.2.2	Migränetage/Monat – RCT.....	173
4.3.1.3.2.3	Migräneattacken/Monat – RCT	174
4.3.1.3.2.4	Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat – RCT	175
4.3.1.3.2.5	HIT-6 – RCT	176
4.3.1.3.2.6	MPFID – RCT	177
4.3.1.3.2.7	EQ-5D-5L (VAS) – RCT	178
4.3.1.3.2.8	WPAI-Headache – RCT	179
4.3.1.3.2.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	180
4.3.1.3.2.10	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	180
4.3.1.3.2.11	Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten – RCT.....	180
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	181
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	186
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	186
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	186
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	187
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	187
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	187
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	190
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	190
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	190
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	191
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	191
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	191
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	192
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	193
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	193
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	193
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	193
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	193
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	194
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	194
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	195

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	195
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	196
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	199
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	199
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	199
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	199
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	200
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	200
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	201
4.7	Referenzliste.....	202
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		205
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		209
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		211
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		214
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		218
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		234

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz pro Population	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse zu Response-Endpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität.....	21
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	23
Tabelle 4-4: Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber BSC	26
Tabelle 4-5: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz pro Population	28
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	32
Tabelle 4-7: Überblick über im Dossier dargestellte Endpunkte	40
Tabelle 4-8: Berechnung der WPAI-Headache-Subscores	49
Tabelle 4-9: Überblick über die pro Land eingeschlossenen Patienten	56
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-16: Abgrenzung der Studienpopulation II aufgeschlüsselt nach Versagen auf vorherige Therapien gemäß G-BA-Vorgaben.....	70
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation I (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation I (Anamnese) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation II (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation II (Anamnese) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation I (nicht-pharmakologische Migränetherapien) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation II (nicht-pharmakologische Migränetherapien) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-23: Anwendung von begleitenden Migränetherapien für Population I während der doppelblinden Behandlungsphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-24: Anwendung von nicht-pharmakologischen Migränetherapien für Population I während der doppelblinden Behandlungsphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-25: Anwendung von begleitenden Migränetherapien für Population II während der doppelblinden Behandlungsphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-26: Anwendung von nicht-pharmakologischen Migränetherapien für Population II während der doppelblinden Behandlungsphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-27: Patientencharakteristika in der LIBERTY-Studie im Vergleich zu Daten aus dem Versorgungsalltag.....	86
Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität (Todesfälle).....	91
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Migränetag/Monat“	93
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkte „Migränetag/Monat“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Migränetag/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	95
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die 50 %-Responderrate zum Endpunkt „Migränetag/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	96
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die 75 %-Responderrate zum Endpunkt „Migränetag/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	97
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die 100 %-Responderrate zum Endpunkt „Migränetag/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	98
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Migränetag/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	99

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die 50 %-Responderrate zum Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	100
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die 75 %-Responderrate zum Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	101
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die 100 %-Responderrate zum Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	102
Tabelle 4-42: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse zum Response-Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts „Migräneattacken/Monat“	104
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkte „Migräneattacken/ Monat“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	106
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die 50 %-Responderrate zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	107
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die 75 %-Responderrate zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	108
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die 100 –Responderrate zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	109
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	110
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die 50 –Responderrate zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	111
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die 75 %-Responderrate zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	112

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die 100 %-Responderrate zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	113
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“	115
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	116
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	117
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts „HIT-6“	119
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HIT-6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für den Endpunkt „HIT-6“ (Score und Responderanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6“ Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	121
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „HIT-6“ (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	122
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „HIT-6“ (Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	123
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6“ Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	124
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „HIT-6“ (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	125
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „HIT-6“ (Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	126
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „MPFID“	128

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MPFID“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den Endpunkt MPFID aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“ Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	130
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „MPFID“ (Verbesserung in der Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	131
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“-Domäne „Physische Beeinträchtigung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	132
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „MPFID“ (Verbesserung in der Domäne „Physische Beeinträchtigung“ um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	133
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“ übergeordnete Frage „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	134
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“ Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	135
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „MPFID“ (Verbesserung in der Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	136
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“ Domäne „Physische Beeinträchtigung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	137
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „MPFID“ (Verbesserung in der Domäne „Physische Beeinträchtigung“ um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	138
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“ übergeordnete Frage „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	139
Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D-5L (VAS)“	140
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141

Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für den Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	142
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	143
Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts „WPAI-Headache“	144
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WPAI-Headache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-86: Rücklaufquoten für den Endpunkt „WPAI-Headache“ für die arbeitsbezogenen Subscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für den Endpunkt „WPAI-Headache“ für den aktivitätsbezogenen Subscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	147
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	148
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus + Präsentismus)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	149
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	150
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	151
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	152
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus + Präsentismus)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	153

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	154
Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“	155
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	157
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach primärer Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) für Population I – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	157
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	160
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach primärer Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (preferred term, PT) falls $n \geq 10$ für Population II – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	161
Tabelle 4-102: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	164
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	165
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	166
Tabelle 4-106: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“	167
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	169
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase).....	170

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Migränetage/Monat“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen	173
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen	174
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen.....	175
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen	176
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen	177
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen	178
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen	179
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen	180
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse zu Response-Endpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Morbidität	182
Tabelle 4-119: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Responderergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	184
Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	187
Tabelle 4-121: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	188
Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	188
Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	189
Tabelle 4-124: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	189
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	191
Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	191
Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	192
Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	194
Tabelle 4-129: Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber BSC.....	198
Tabelle 4-130: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	199
Tabelle 4-131 (Anhang): Studiendesign und -methodik für LIBERTY-Studie.....	218

Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für LIBERTY-Studie..... 235

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 2: Flussdiagramm der Patienten in der LIBERTY-Studie (Population I und II) ...	84
Abbildung 3: Flussdiagramm der Patienten in der LIBERTY-Studie (Studienpopulation) ..	233

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMG334	Erenumab
BDI	Becks Depression Inventory
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIT-6	Headache Impact Test – 6
HLT	High Level Term
ICH	International Conference on Harmonization
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IHS	International Headache Society
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MIDAS	Migraine Disability Assessment
MMD	Monthly migraine days (Migränetage/Monat)
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MPFID	Migraine Physical Function Impact Diary
MSQ	Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire
MTC	Mixed Treatment Comparison

N.E.	Not Estimable
NRI	Non-Responder-Imputation
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
RAS	Randomized Set
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Set
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analog-Skala
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 0)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung des zu bewertenden Arzneimittels die Begriffe Aimovig®, Erenumab und AMG334 synonym verwendet. Des Weiteren werden der Studiencode CAMG334A2301 und die Bezeichnung LIBERTY-Studie synonym verwendet.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Erenumab (Aimovig®) in der Migräneprophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen (1), bewertet.

Der medizinische Nutzen von Erenumab in dieser Indikation wurde in großen placebokontrollierten Studien nachgewiesen und durch die europäische Zulassung bestätigt.

Das für die Fragestellungen betrachtete Patientenkollektiv umfasst gemäß Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit einer diagnostizierten Migräne, die mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen. Gemäß G-BA wurde dieses Kollektiv anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie in drei Patientenpopulationen aufgeteilt, die in Tabelle 4-1 dargestellt sind.

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

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vorhandene Evidenz
Patientenpopulation a: Unbehandelte Patienten und Patienten, die auf mindestens eine der folgenden prophylaktischen Therapien nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung: Betablocker Metoprolol/Propranolol, Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antiepileptikum Topiramat, Antidepressivum Amitriptylin	Betablocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin	keine Evidenz vorhanden
Patientenpopulation b: Patienten, die auf die folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Betablocker Metoprolol/Propranolol, Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antiepileptikum Topiramat, Antidepressivum Amitriptylin	Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres ausschließlich bei chronischer Migräne)	keine Evidenz vorhanden
Patientenpopulation c: Patienten, die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne)	Best-Supportive-Care	RCT gegen BSC
Die detaillierte Darstellung der Patientenpopulationen inklusive der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Modul 3A.		

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die Patientenpopulation c im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) auf der Grundlage der Evidenz der LIBERTY-Studie, einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie (CAMG334A2301).

Für die vom G-BA definierten Patientenpopulationen a und b strebt Novartis zunächst einen Verordnungsausschluss an, da für diese Patienten zurzeit keine Evidenz aus direkt vergleichenden Studien vorliegt. Mit einer geplanten Head-to-Head-Studie, einem direkten Vergleich von Erenumab gegenüber Topiramaten, wird die vorhandene Evidenzlücke für Patientenpopulation a mittelfristig geschlossen und die Studienergebnisse dem G-BA zeitnah nach Studienabschluss zur Bewertung vorgelegt.

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche OVID durchgeführt (Suchzeitpunkt: 06. September 2018). Ergänzend wurde eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und im ICTRP-Suchportal der WHO durchgeführt. Als weitere Datenquellen wurden interne Informationssysteme und Datenbanken herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Die Studienpopulation schließt erwachsene Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat ein.

Es wurden ausschließlich Studien herangezogen, mittels derer die zu untersuchende Intervention Erenumab mit einer der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapie verglichen werden konnte. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war wie folgt festgelegt worden: Für unbehandelte 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: Einer der beiden Betablocker Metoprolol oder Propranolol, der Kalziumkanalblocker Flunarizin, das Antiepileptikum Topiramaten oder das Antidepressivum Amitriptylin. Bei Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: das Antiepileptikum Valproinsäure. Für Patienten mit chronischer Migräne kommt an dieser Stelle zusätzlich das Neurotoxin Clostridium botulinum Toxin Typ A als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Best-Supportive-Care.

In die Bewertung wurden Studien, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit untersuchten, eingeschlossen.

Wie in der G-BA-Beratung festgehalten, ist eine Studiendauer von mindestens 3 Monaten in der Indikation Migräne angemessen (2). Somit wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 12 Wochen herangezogen. Studien mit einer kürzeren Studiendauer wurden nicht für die Bewertung berücksichtigt.

In die Bewertung wurden nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) eingeschlossen. Andere Studientypen wurden nicht berücksichtigt.

Die Berichterstattung liefert ausreichend Informationen zur Beurteilung der Methodik und der Ergebnisse.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studie endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht. Im nachfolgenden Schritt wurden das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F sowie den jeweiligen Kapiteln im vorliegenden Dossier zu entnehmen.

In die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care konnte ausschließlich eine RCT (Evidenzstufe 1b), die LIBERTY-Studie, eingeschlossen werden. Das Design dieser Studie wurde mit dem G-BA im Vorfeld abgestimmt und anhand des CONSORT-Statements 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben (siehe Anhang 4-E). Die Studie ist für die zu bewertende Zulassungspopulation relevant und deckt Patientenpopulation c ab (siehe Tabelle 4-1). Erenumab wurde in einer Dosierung von 140 mg über 3 Monate für alle Patienten eingesetzt. Diese Dosierung ist gemäß Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation adäquat für Patienten mit einer hohen Krankheitslast, die charakteristisch für die Patientenpopulation c ist und die in die LIBERTY-Studie eingeschlossen wurden. Hinsichtlich Studiendauer (12 Wochen) und Art der Intervention (Erenumab) entspricht die LIBERTY-Studie den Einschlusskriterien. Die gewählten Endpunkte sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant. Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig zu klassifizieren (siehe Anhang 4-F), was für eine hohe Studienqualität spricht. Somit liefert die LIBERTY-Studie eine hohe Aussagekraft für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von Erenumab.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Erenumab (Aimovig®) in der Migräneprophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen (1), bewertet.

Der medizinische Nutzen von Erenumab in dieser Indikation wurde in großen placebokontrollierten Studien nachgewiesen und durch die europäische Zulassung bestätigt.

Studienpopulationen

Das vorliegende Dossier enthält die Ergebnisse zur Analyse der oben beschriebenen Endpunkte aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie LIBERTY.

Dabei werden zum einen die Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation (sog. Population I) aufgeführt. Die Population I umfasst gemäß Studienprotokoll Patienten mit

- Therapieversagen auf 2-4 der folgenden prophylaktischen Migränebehandlungen: Propranolol/Metoprolol, Topiramate, Flunarizin, Valproat/Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan, lokal angewandte Produkte (z. B. Oxeteron oder Pizotifen) UND
- Therapieversagen auf eine und Therapieversagen auf oder Nichteignung für eine zweite der folgenden Substanzen: Propranolol oder Metoprolol, Topiramate, Flunarizin UND
- Therapieversagen auf oder keine Eignung für Valproat oder Divalproex

Valproat durfte frühestens an dritter Stelle im Therapiealgorithmus in Erwägung gezogen werden.

Zum anderen werden im Vergleich dazu die Ergebnisse für eine enger gefasste Subpopulation, die sog. G-BA-Population (Population II), berichtet, die wie folgt definiert ist: Die G-BA-Population umfasst gemäß der finalen Niederschrift zum zweiten G-BA-Beratungsgespräch (2) vom 28. September 2017 alle Patienten der Gesamtstudienpopulation, die mindestens zwei Therapieversagen auf die relevanten Medikamente der Nutzenbewertung oder ein Therapieversagen und mindestens eine Nichteignung aufwiesen. Für die Nichteignung gemäß G-BA-Beratung wurden nur dokumentierte Kontraindikationen und Warnhinweise berücksichtigt. Zusätzlich mussten diese Patienten im Fall der Gabe von Valproinsäure diese an letzter Stelle in der Therapiesequenz angewandt haben.

Insgesamt handelte es sich um schwer betroffene Patienten, die ca. neun Migränetage/Monat und ca. fünf Migräneattacken/Monat aufwiesen, zu über 80 % Akutmedikation benötigten, bereits mehrere Prophylaktika erfolglos eingenommen hatten und eine starke Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität aufwiesen.

Erenumab zeigte gegenüber BSC deutliche, klinisch relevante Vorteile in den Nutzenkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und ein Sicherheitsprofil auf Placeboniveau. Die Ergebnisse sind nachfolgend dargestellt.

Mortalität

In der LIBERTY-Studie traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Die Verbesserung der Migränesymptome wurde anhand der Migränetage/Monat, Migräneattacken/Monat und der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat untersucht.

Die Ergebnisse zur Morbidität zeigen einen klinisch relevanten Vorteil von Erenumab gegenüber BSC konsistent über die beiden Populationen und alle unterschiedlichen Operationalisierungen hinweg. Tabelle 4-2 gibt einen Überblick über die zur Zusatznutzenbewertung herangezogenen Ergebnisse der beiden Populationen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse zu Response-Endpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität

LIBERTY		Erenumab vs. BSC	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Migränetage/Monat 50 %-Response	Population I	RR = 2,21 [1,31; 3,71]	0,003
	Population II	RR = 2,25 [1,25; 4,03]	0,007
Migränetage/Monat 75 %-Response	Population I	RR = 2,92 [1,08; 7,85]	0,034
Migräneattacken/Monat 50 %-Response	Population I	RR = 2,01 [1,11; 3,64]	0,021
	Population II	RR = 2,02 [1,05; 3,88]	0,036
Migräneattacken/Monat 75 %-Response	Population I	RR = 3,82 [1,09; 13,36]	0,036
	Population II	RR = 6,05 [1,36; 26,86]	0,018
Response: RR > 1 steht für höhere Responderraten unter Erenumab Population I: Gesamtstudienpopulation der LIBERTY-Studie Population II: G-BA-Population umfasst alle Patienten der Gesamtstudienpopulation, die mindestens zwei Therapieversagen auf die relevanten Medikamente der Nutzenbewertung oder ein Therapieversagen und mindestens eine Nichteignung aufwiesen. Für die Nichteignung gemäß G-BA-Beratung wurden nur dokumentierte Kontraindikationen und Warnhinweise berücksichtigt. Zusätzlich mussten diese Patienten im Fall der Gabe von Valproinsäure diese an letzter Stelle in der Therapiesequenz angewandt haben. Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-6-1-2, II-6-1-2, I-6-1-3, I-7-1-2, II-7-1-2, II-7-1-3, II-7-1-3			

Für beide betrachtete Populationen, die bei Baseline über neun Migränetage/Monat aufwiesen, zeigen die Analysen konsistent eine signifikant stärkere Verbesserung im Endpunkt **Migränetage/Monat** unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Die Patienten beider Populationen

erreichten unter Erenumab doppelt so häufig eine 50 %ige und ca. 3-mal so häufig eine 75 %ige Reduktion der monatlichen Migränetage wie unter BSC. Eine 100 %-Response, die einer vollständigen Symptombefreiheit entspricht, erreichte in beiden Populationen kein Patient unter BSC, aber sieben (Population I) bzw. sechs (Population II) Patienten unter Erenumab. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich in beiden Populationen für die 50 %-Response und in Population I für die 75 %-Response. Ebenfalls konsistent in beiden Populationen deutet der außerordentlich hohe Punktschätzer für das Relative Risiko hinsichtlich der 100 %-Response auf eine Überlegenheit von Erenumab hin. Auch hinsichtlich der mittleren Differenz zwischen Baseline und Ende der doppelblinden Behandlungsphase war Erenumab der Behandlung mit BSC statistisch signifikant überlegen.

Im Endpunkt **Migräneattacken/Monat** zeigen die Analysen für beide betrachtete Populationen konsistent eine signifikant stärkere Verbesserung unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Dabei wiesen die Patienten bei Baseline über fünf Migräneattacken/Monat auf. Die Patienten beider Populationen erreichten unter Erenumab doppelt so häufig eine 50 %ige und 4-mal (Population I) bis 6-mal (Population II) so häufig eine 75 %ige Reduktion der monatlichen Migräneattacken als unter BSC. Eine 100 %-Response, die einer vollständigen Attackenfreiheit entspricht, erreichte in beiden Populationen kein Patient unter BSC, aber sieben (Population I) bzw. sechs (Population II) Patienten unter Erenumab. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich in beiden Populationen für die 50 %- und 75 %-Response. Ebenfalls konsistent in beiden Populationen deutet der außerordentlich hohe Punktschätzer für das Relative Risiko hinsichtlich der 100 %-Response auf eine Überlegenheit von Erenumab hin. Auch hinsichtlich der mittleren Differenz zwischen Baseline und Ende der doppelblinden Behandlungsphase war Erenumab der Behandlung mit BSC statistisch signifikant überlegen.

Weiterhin zeigen die Analysen konsistent für beide betrachtete Populationen, die im Mittel zu Baseline an 4-5 Tagen/Monat migränespezifische Akutmedikation einnahmen, eine signifikant stärkere Reduktion der Tage mit **migränespezifischer Akutmedikation/Monat** unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Mit Erenumab behandelte Patienten beider Populationen konnten am Ende der doppelblinden Behandlungsphase im Vergleich zur Baseline die Tage, an denen sie migränespezifische Akutmedikation benötigten, um durchschnittlich 1 Tag/Monat reduzieren, während sich unter BSC im Mittel eine leichte Zunahme des Medikamentengebrauchs in diesem Endpunkt zeigt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die beobachtete Überlegenheit von Erenumab gegenüber BSC hinsichtlich der Verringerung der Migränefrequenz eine klinisch relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik in beiden betrachteten Populationen zeigt. Die Ergebnisse zur Reduktion der Migränehäufigkeit können als robust betrachtet werden, da sie sich konsistent in beiden Populationen über alle Endpunktoperationalisierungen hinweg zeigen und auch in der zahlenmäßig kleineren Population II bestätigt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den krankheitsspezifischen Fragebögen Headache Impact Test-6 (HIT-6) und Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) sowie der generischen visuellen Analog-Skala (VAS) des EQ-5D-5L untersucht.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen einen klinisch relevanten Vorteil von Erenumab konsistent über die beiden Populationen und die unterschiedlichen Operationalisierungen des HIT-6 und MPFID hinweg. Tabelle 4-3 gibt einen Überblick über die zur Zusatznutzenbewertung herangezogenen statistisch signifikanten Ergebnisse der beiden Populationen.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

LIBERTY		Erenumab vs. BSC	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
HIT-6 Response Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Population I	RR = 1,74 [1,22; 2,47]	0,002
	Population II	RR = 1,90 [1,30; 2,77]	0,001
MPFID Response Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um ≥ 5 Punkte	Population I	RR = 1,65 [1,13; 2,39]	0,009
	Population II	RR = 1,60 [1,03; 2,46]	0,035
MPFID Response Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um ≥ 5 Punkte	Population I	RR = 1,95 [1,28; 2,99]	0,002
	Population II	RR = 1,97 [1,20; 3,24]	0,007
Response: RR > 1 steht für höherer Responderraten unter Erenumab Population I: Gesamtstudienpopulation der LIBERTY-Studie Population II: G-BA-Population umfasst alle Patienten der Gesamtstudienpopulation, die mindestens zwei Therapieversagen auf die relevanten Medikamente der Nutzenbewertung oder ein Therapieversagen und mindestens eine Nichteignung aufwies. Für die Nichteignung gemäß G-BA-Beratung wurden nur dokumentierte Kontraindikationen und Warnhinweise berücksichtigt. Zusätzlich mussten diese Patienten im Fall der Gabe von Valproinsäure diese an letzter Stelle in der Therapiesequenz angewandt haben.			
Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-9-1-2, II-9-1-2, I-12-1-2, II-12-1-2, I-12-1-4, II-12-1-4			

Für beide betrachtete Populationen zeigen die Analysen konsistent eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen, gemessen mit dem HIT-6, unter Erenumab im Vergleich zu BSC in diesem schwer betroffenen Patientenkollektiv. Beide Populationen wiesen bei Baseline mit 62 Punkten eine sehr starke Beeinträchtigung der Lebensqualität in jeweils beiden Behandlungsarmen auf. Im Vergleich zu BSC erreichten mit Erenumab behandelte Patienten 1,7-mal (Population I) bis 2-mal (Population II) so häufig eine Verbesserung um mindestens fünf Punkte, was oberhalb der in der Literatur als klinisch relevant beschriebenen Schwelle liegt (5). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens fünf Punkte im HIT-6-Score trat hingegen in beiden Populationen deutlich häufiger (3-mal so häufig in Population I und 7-mal so häufig in Population II) unter BSC auf. Die hier beobachteten Unterschiede beruhen jeweils auf einer geringen Anzahl an Patienten, bei denen sich die Beeinträchtigung verstärkt hat. Der

Effektschätzer für das RR ist bei diesem Parameter nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich der mittleren Differenz zwischen Baseline und Ende der doppelblinden Behandlungsphase war Erenumab der Behandlung mit BSC statistisch signifikant überlegen.

Die Ergebnisse aus dem **MPFID** zeigen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität von Migränepatienten unter Behandlung mit Erenumab: Die Responderanalysen zeigen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Erenumab. So erreichten mit Erenumab behandelte Patienten beider Populationen signifikant häufiger eine Verbesserung um mindestens fünf Punkte hinsichtlich der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten (1,6- bis 1,7-mal so häufig) und der physischen Beeinträchtigung (doppelt so häufig in beiden Populationen).

Die Analysen für beide betrachtete Populationen sind hinsichtlich der Ergebnisse in der visuellen Analog-Skala des **EQ-5D-5L** konsistent und zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, insbesondere zum HIT-6 und MPFID, eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung unter Erenumab.

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten

Ergänzend wurde die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und der alltäglichen Aktivitäten außerhalb des Arbeitslebens mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI-Headache) zu Kopfschmerzen untersucht.

Für beide betrachtete Populationen zeigen die Analysen des **WPAI-Headache** konsistent eine signifikant stärkere Abnahme der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und von Freizeitaktivitäten durch Kopfschmerzen unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist für beide Populationen statistisch signifikant. Auch hinsichtlich der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung (Präsentismus und Absentismus) aufgrund von Kopfschmerzen zeigt die Analyse für beide Populationen statistisch signifikante Vorteile für Erenumab gegenüber BSC. Der signifikant positive Effekt von Erenumab auf die Lebensqualität von Migränepatienten wird somit von den Ergebnissen aus dem WPAI-Headache unterstützt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Erenumab wurde anhand der Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, untersucht.

Die Analysen zeigen, dass Erenumab über ein hervorragendes Sicherheitsprofil auf Placeboniveau verfügt und gut verträglich ist. Dieser Befund ist konsistent über die beiden Populationen hinweg. Die Raten der unerwünschten Ereignisse unter Erenumab waren jeweils ähnlich hoch wie unter BSC. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Erenumab bei zwei Patienten und unter BSC bei einem Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten lediglich unter BSC bei zwei Patienten auf. Folglich zeigt sich in allen untersuchten Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden für alle betrachteten Endpunkte Subgruppenanalysen gemäß der im statistischen Analyseplan vordefinierten Subgruppen durchgeführt.

Für die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere zeigt die Subgruppenanalyse in keinem Endpunkt einen Beleg für eine mögliche Interaktion. Daher haben die Subgruppenergebnisse keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens. Eine Subgruppenanalyse nach Land ist aufgrund der hohen Anzahl an beteiligten Ländern und niedrigen Patientenzahlen in einem Großteil der Länder nicht aussagekräftig und nicht sinnvoll interpretierbar. Deswegen wird auf die Darstellung hier verzichtet.

Somit besteht der Zusatznutzen von Erenumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren. Der Zusatznutzen ist therapeutisch bedeutsam und betrifft alle Patienten der betrachteten Patientenpopulation c (siehe Tabelle 4-1).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wurde der medizinische Zusatznutzen von Erenumab gegenüber BSC in der Patientenpopulation c nachgewiesen. Für die vom G-BA definierten Patientenpopulationen a und b strebt Novartis zunächst einen Verordnungs Ausschluss an, da für diese Patienten zurzeit keine Evidenz aus direkt vergleichenden Studien vorliegt. Mit einer geplanten Head-to-Head-Studie, einem direkten Vergleich von Erenumab gegenüber Topiramate, wird die vorhandene Evidenzlücke für Patientenpopulation a mittelfristig geschlossen.

Insgesamt zeigt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Damit ergibt sich für Erenumab im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV (6) aus der Zusammenschau der Ergebnisse ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen**

Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei erwachsenen Migränepatienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne) (Patientenpopulation c).

Eine zusammenfassende Darstellung der Bewertung des Zusatznutzens findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber BSC

Endpunkt	Zusatznutzen Erenumab vs. BSC	
	Population I	Population II
Migränetage/Monat 50 %-Response	++	++
Migränetage/Monat 75 %-Response	+	=
Migräneattacken/Monat 50 %-Response	++	+
Migräneattacken/Monat 75 %-Response	+	+++
HIT-6-Response, Verbesserung um ≥ 5 Punkte	++	++
MPFID Response; Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um ≥ 5 Punkte	++	+
MPFID Response; Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um ≥ 5 Punkte	++	++
+++: Erheblicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT ++: Beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT +: Geringer Zusatznutzen gegenüber der ZVT =: Kein Zusatznutzen nachweisbar Population I: Gesamtstudienpopulation der LIBERTY-Studie Population II: G-BA-Population umfasst alle Patienten der Gesamtstudienpopulation, die mindestens zwei Therapieversagen auf die relevanten Medikamente der Nutzenbewertung oder ein Therapieversagen und mindestens eine Nichteignung aufwies. Für die Nichteignung gemäß G-BA-Beratung wurden nur dokumentierte Kontraindikationen und Warnhinweise berücksichtigt. Zusätzlich mussten diese Patienten im Fall der Gabe von Valproinsäure diese an letzter Stelle in der Therapiesequenz angewandt haben.		

Eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und „eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV (6) zeigen sich insbesondere in der überlegenen Response unter Erenumab hinsichtlich der Migränetage und Migräneattacken pro Monat sowie des HIT-6 und MPFID. Zudem verfügt Erenumab über ein hervorragendes Sicherheitsprofil: Die Häufigkeitsraten von unerwünschten Ereignissen unter Erenumab liegen auf Placeboniveau.

Eine mögliche Modifikation der positiven Effekte unter Erenumab durch Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere der Patienten erscheint unwahrscheinlich, da die Interaktionstests keinen Beleg dafür ergaben. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Erenumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren. Die grundlegende Übereinstimmung der Ergebnisse der kleineren und nach G-BA-Kriterien definierten Population II mit denen der

Gesamtpopulation lässt auf eine hohe Robustheit der Daten insgesamt schließen. Bei der Studienpopulation der LIBERTY-Studie handelt es sich um ein hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung typisches Kollektiv für eine deutsche Migränepopulation, das gemäß der geltenden Leitlinien behandelt wurde. Somit ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Ergebnissen ein beträchtlicher Zusatznutzen, der laut AM-NutzenV als „eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ definiert ist (6). Der Zusatznutzen ist therapeutisch bedeutsam und umfasst alle Patienten der betrachteten Patientenpopulation c (siehe Tabelle 4-1).

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Mit dem vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Erenumab dargestellt.

Der medizinische Nutzen von Erenumab zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat wurde in großen placebokontrollierten Studien nachgewiesen und durch die europäische Zulassung bestätigt.

Patientenpopulation

Das für die Fragestellungen betrachtete Patientenkollektiv umfasst gemäß Anwendungsgebiet erwachsene Patienten, die mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen. Gemäß G-BA wurde dieses Kollektiv anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie in drei Patientenpopulationen aufgeteilt, die in Tabelle 4-5 dargestellt sind.

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

Fragestellung	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vorhandene Evidenz
Patientenpopulation a: Unbehandelte Patienten und Patienten, die auf mindestens eine der folgenden prophylaktischen Therapien nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung: Betablocker Metoprolol/Propranolol, Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antiepileptikum Topiramamat, Antidepressivum Amitriptylin	Betablocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin	keine Evidenz vorhanden
Patientenpopulation b: Patienten, die auf die folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Betablocker Metoprolol/Propranolol, Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antiepileptikum Topiramamat, Antidepressivum Amitriptylin	Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres ausschließlich bei chronischer Migräne)	keine Evidenz vorhanden
Patientenpopulation c: Patienten, die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne)	Best-Supportive-Care	RCT gegen BSC
Die detaillierte Darstellung der Patientenpopulationen inklusive der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Modul 3A.		

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die Patientenpopulation c im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) auf der Grundlage der Evidenz der LIBERTY-Studie, einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie (CAMG334A2301) (siehe Abschnitt zur Vergleichstherapie).

Für die vom G-BA definierten Patientenpopulationen a und b strebt Novartis zunächst einen Verordnungsausschluss an, da für diese Patienten zurzeit keine Evidenz aus direkt vergleichenden Studien mit der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie

vorliegt. Mit einer geplanten Head-to-Head-Studie, einem direkten Vergleich von Erenumab gegenüber Topiramaten, wird die vorhandene Evidenzlücke für Patientenpopulation a mittelfristig geschlossen.

Intervention

Als zu bewertende Intervention wird in dem vorliegenden Dossier der CGRP-Rezeptor-Antagonist Erenumab (Aimovig®) untersucht. Dabei wird Erenumab in der Dosierung von 140 mg alle 4 Wochen eingesetzt. Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation können manche Patienten von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren (1). Der Verweis auf Abschnitt 5.1 dient der weiteren Konkretisierung dieser Patientengruppe.

Um zu klären, ob die Population der AMNOG-Studie LIBERTY der Patientenpopulation, die in der Fachinformation als „manche Patienten“ bezeichnet werden, entspricht und ob die Erenumab-Dosis von 140 mg die adäquate Dosis für die in der LIBERTY-Studie untersuchte Patienten-Population ist, wurde eine Anfrage durch Novartis an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gestellt. Das PEI antwortete hierzu wie folgt: „Die LIBERTY-Population konstituiert sich aus Patienten mit episodischer Migräne (4-14 Migränetage pro Monat), die auf 2-4 vorausgegangene prophylaktische Migränetherapien nicht ausreichend angesprochen haben. Die Charakteristika dieser Population überschneiden sich mit jener, für die in den Zulassungsstudien eine numerische Überlegenheit des 140 mg Erenumab-Dosierregimes gefunden wurde. Insofern entspricht die Patientenpopulation der LIBERTY-Studie jener, für die laut Fachinformation die primäre Behandlung mit 140 mg Erenumab in Betracht gezogen werden kann. (7)“

Daten aus der Studie STRIVE bei Patienten mit episodischer Migräne zeigen, dass Patienten mit einem vorherigen Behandlungsversagen auf mindestens zwei prophylaktische Migränetherapien besonders von der höheren Dosierung von 140 mg Erenumab bei einem dosisunabhängigen Sicherheitsprofil auf Placeboniveau profitieren (8). Da die Patienten der LIBERTY-Studie ein Patientenkollektiv mit mindestens zwei Therapieversagen auf Migräneprophylaktika darstellen, weisen die klinischen Daten daraufhin, dass die LIBERTY-Patienten derjenigen Population entsprechen, die von der Dosierung von 140 mg Erenumab profitieren kann. Zudem weisen die eingeschlossenen Patienten eine hohe Krankheitslast, bedingt durch eine hohe Anzahl an Migränetagen/ Monat, einer sehr langen Erkrankungsdauer, einer stark eingeschränkten Lebensqualität, einem hohen Gebrauch an Akutmedikation, insbesondere an Triptanen, und den fehlgeschlagenen Prophylaxetherapien zu Baseline, auf (9). Daher ist es gerade für diese Patientenpopulation wichtig, durch die Gabe der maximalen zugelassenen Erenumab-Dosierung bei gleichzeitig gegenüber 70 mg unverändertem Sicherheitsprofil den größtmöglichen Behandlungserfolg erzielen zu können.

Zusätzlich war im Erenumab-Arm eine bedarfs- und leitliniengerechte Hintergrundtherapie mit Akutmedikation und nicht-pharmakologischer Intervention patientenindividuell vorgesehen.

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde für das geplante Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und im Beratungsgespräch vom 28. September 2017 bestätigt (2):

„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:

-Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin

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

-Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

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

-Best-Supportive-Care

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

In diesem Dossier werden Daten im Vergleich zu **Best-Supportive-Care** (RCT LIBERTY-Studie) gezeigt. Best-Supportive-Care (BSC) wird in der LIBERTY-Studie als Placebo-Vergleich mit zusätzlicher Möglichkeit der Einnahme von sowohl Akutmedikation als auch nicht-pharmakologischer Interventionen zur Behandlung der Migränesymptome umgesetzt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Dies entspricht einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität.

Endpunkte

Der Zusatznutzen von Erenumab wird auf Basis der folgenden patientenrelevanten Endpunkte, die die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität abdecken sowie Sicherheit und Verträglichkeit erfassen, untersucht:

- Gesamtmortalität (Todesfälle)
- Migränetage/Monat

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.

- Migräneattacken/Monat
- Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat
- HIT-6
- MPFID
- EQ-5D-5L (VAS)
- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Ergänzend wird die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und der Aktivitäten mithilfe des nachfolgenden Fragebogens untersucht:

- WPAI-Headache

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) herangezogen. Die methodische Qualität der RCT wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten, die mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen	Pädiatrische Patienten, Patienten mit anderer Erkrankung als Migräne bzw. Patienten, die gemäß Zulassung nicht für die prophylaktische Behandlung mit Erenumab in Frage kommen
Intervention	Erenumab mit einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation	andere Interventionen
Vergleichstherapie	<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> <ul style="list-style-type: none"> - Eines der beiden Betablocker Metoprolol oder Propranolol, der Kalziumkanalblocker Flunarizin, das Antiepileptikum Topiramamat oder das Antidepressivum Amitriptylin <p>b) Bei Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - das Antiepileptikum Valproinsäure oder das Neurotoxin Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne) <p>c) Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care 	andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	12 Wochen und länger	Studien mit kürzerer Behandlungsdauer
Dokumentationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (eine der Folgenden: systematische Reviews und Meta-Analysen in den letzten 5 Jahren, Vollpublikationen, Ergebnisse aus einem Studienbericht oder Studienregister)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (alle anderen als unter den Einschlusskriterien genannten)

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in dem Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche OVID durchgeführt (Suchzeitpunkt: 6. September 2018). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Weiterhin wurde keine zeitliche Einschränkung vorgenommen. Die zeitlichen Angaben von MEDLINE, EMBASE und Cochrane beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946, EMBASE ab 1974, Cochrane ab 1991).

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, ICTRP und [Klinische Prüfungen PharmNet.Bund](http://KlinischePruefungen.PharmNet.Bund) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt.

Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung – ggf. unter Einbeziehung eines dritten unabhängigen Bewerter – bei Relevanz in die Bewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als nicht relevant erachteten, wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll herangezogen. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig oder hoch eingestuft.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Neben dem Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurden auf Endpunktebene Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des ITT-Prinzips und zur Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Hierfür wurden ebenfalls die Angaben im Studienprotokoll herangezogen. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig oder hoch eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden dem Studienprotokoll und dessen Amendments sowie dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen RCT entnommen. Die ausführliche Darstellung findet sich in Abschnitt 4.3.1 und in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

CAMG334A2301 - LIBERTY**Patientencharakteristika**

Die im Folgenden beschriebenen Charakteristika und Endpunkte wurden an erwachsenen Migränepatienten mit

- Therapieversagen auf 2-4 der folgenden prophylaktischen Migränebehandlungen: Propranolol/Metoprolol, Topiramate, Flunarizin, Valproat/Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan, lokal angewandte Produkte (z. B. Oxeteron oder Pizotifen) UND
- Therapieversagen auf eine und Therapieversagen auf oder Nichteignung für eine zweite der folgenden Substanzen: Propranolol oder Metoprolol, Topiramate, Flunarizin UND
- Therapieversagen auf oder keine Eignung für Valproat oder Divalproex

erhoben. Dieses Studienkollektiv ist für die Beurteilung des Zusatznutzens von Erenumab geeignet, da es gemäß Zulassung für die Behandlung mit Erenumab in Frage kommt.

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Patientencharakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- BMI
- Krankheitsschwere
- Anwendung nicht-pharmakologischer Migränetherapien

Zusätzlich wird folgende Information zu erlaubten Migränetherapien während der doppelblinden Behandlungsphase dargestellt:

- Anwendung von begleitenden Migränetherapien inkl. Akutmedikation

Alle aufgeführten Patientencharakteristika werden für das Full Analysis Set (FAS) dargestellt.

Endpunkte

Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (10). Im Speziellen sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit patientenrelevante Zielgrößen. Der Aufwand, den die Behandlung oder die Erkrankung an sich für den Patienten mit sich bringt, oder die Behandlungszufriedenheit können berücksichtigt werden. Im Einzelnen werden die folgenden Endpunkte im Dossier für das FAS bzw. das Safety Set (SAF) dargestellt:

Tabelle 4-7: Überblick über im Dossier dargestellte Endpunkte

Endpunkte	Operationalisierung
Mortalität	
Gesamtmortalität	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Baseline und Monat 3
Morbidität	
Migränetage/Monat	50 %-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 % am Studienende gegenüber Baseline)
	75 %-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 75 % am Studienende gegenüber Baseline)
	100 %-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um 100 % am Studienende gegenüber Baseline)
	Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3 in der Anzahl der Migränetage/Monat
Migräneattacken/Monat	50 %-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migräneattacken/Monat um mindestens 50 % am Studienende gegenüber Baseline)
	75 %-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migräneattacken/Monat um mindestens 75 % am Studienende gegenüber Baseline)
	100 %-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migräneattacken/Monat um 100 % am Studienende gegenüber Baseline)
	Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3 in der Anzahl der Migräneattacken/Monat
Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat	Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3 in der Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat.

Endpunkte	Operationalisierung	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Headache Impact Test (HIT-6)	HIT-6-Score	Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3
		Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte im HIT-6-Score am Studienende gegenüber Baseline)
		Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 5 Punkte im HIT-6-Score am Studienende gegenüber Baseline)
Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID)	Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“	Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3
		Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte am Studienende gegenüber Baseline)
	Domäne „Physische Beeinträchtigung“	Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3
		Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte am Studienende gegenüber Baseline)
	Übergeordnete Frage: „Gesamtauswirkung der Migräne auf tägliche Aktivitäten“	Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3
	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L (VAS)
Ergänzend: Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten		
Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI-Headache)	Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus) - absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3	
	Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus) - absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3	
	Prozentsatz der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus + Präsentismus) - absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3	
	Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen - absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3	

Endpunkte	Operationalisierung
Sicherheit und Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Behandlung zwischen Baseline und Monat 3 nach SOC und PT
	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Behandlung zwischen Baseline und Monat 3
	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Behandlung, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zwischen Baseline und Monat 3

Alle im Dossier betrachteten Endpunkte sind etablierte patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet. Im Einzelnen stellt sich die Patientenrelevanz der für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gewählten Endpunkte wie folgt dar:

Mortalität

Die Gesamtmortalität bildet das Überleben des Patienten ab und ist somit patientenrelevant. Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der UE-Erhebung dokumentiert werden.

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA gemäß § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant definierten Endpunkt (6).

Im Dossier werden die absolute und relative Häufigkeit der Todesfälle pro Studienarm dargestellt.

Morbidität

Die Bewertung der Morbidität erfolgt auf Basis des Migränetagebuchs.

Migränetage/Monat

Ein Migränetag ist als ein Kalendertag definiert, an dem der Patient unter Migränekopfschmerzen leidet, unabhängig davon, ob die Schmerzen an diesem Tag beginnen, weiter andauern oder erneut auftreten. Dabei ist Migränekopfschmerz wie folgt definiert: Migräne mit oder ohne Aura von mindestens 30 Minuten Dauer, die mindestens eines der beiden folgenden Kriterien erfüllt:

1. Mindestens zwei der folgenden Schmerzcharakteristika:

- einseitig
- pochend
- mittelschwer bis schwer
- verstärkt durch Anstrengung/körperliche Aktivität

2. Mindestens eines der folgenden Begleitsymptome:

- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Photo- und Phonophobie

Bei Einnahme einer migränespezifischen Akutmedikation während einer Aura oder zur Behandlung der Kopfschmerzen wird dieser Tag als Migränetag gezählt – unabhängig von Dauer und Art der Schmerzen oder begleitenden Symptomen.

Weiterhin werden die folgenden Informationen zur Beschreibung eines Migränetags erhoben:

- Datum und Uhrzeit, wann die Kopfschmerzen begannen
- Datum und Uhrzeit, wann die Kopfschmerzen aufhörten
- Stärkste Schmerzintensität pro Attacke
- Schmerzcharakteristika (z. B. einseitig, pochend, verstärkt sich bei Anstrengung oder körperlicher Aktivität)
- Symptome (z. B. Aura, Übelkeit, Erbrechen, Photophobie, Phonophobie)
- Anwendung von Akutmedikation (Name des Schmerzmittels, Datum und Dosis, Anzahl der Einnahmen pro Datum, Anzahl der eingenommenen Einheiten)

Als Migränetage/Monat werden die Migränetage, die zwischen zwei Dosen Studienmedikation auftreten, gezählt, genormt auf 28 Tage.

Die Anzahl der monatlichen Migränetage drückt die Krankheitslast der Patienten aus, da diese die Zeit abbilden, in der die Migränesymptome auftreten und die Patienten stark beeinträchtigt sind. Gemäß ICHD-3 und Studienprotokoll ist ein Migränetag nur dann als solcher klassifiziert, wenn der betroffene Patient mindestens eine mittelschwere Schmerzintensität aufweist oder aber migränespezifische Akutmedikation zur Verhinderung des mittelschweren bis schweren Kopfschmerzes einnimmt und die bereits aufgelistete Begleitsymptomatik aufweist (11). Insofern ist die Migränehäufigkeit als schwerwiegend einzustufen.

Migränetage/Monat sind ein vom G-BA als patientenrelevant anerkannter Endpunkt (12). Weiterhin wird in der deutschen S1-Leitlinie zur Migränetherapie die Wirksamkeit eines Migräneprophylaktikums (Beta-Blocker) mit einer Reduktion der Migränetage um $\geq 50\%$ gleichgesetzt (13). Eine $\geq 50\%$ -Responderrate wird zudem von der IHS als

Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien empfohlen (14). Somit ist eine 50 %ige Response bereits als patientenrelevant zu betrachten. Umfassende Literaturrecherchen zeigen, dass die Responsekriterien einer 50 %igen und 75 %igen Reduktion dem Standard in klinischen Studien entsprechen (15, 16). Eine 100 %ige Response entspricht der völligen Symptombefreiheit im beobachteten Zeitraum und ist deswegen besonders patientenrelevant.

Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkte Migränetage/Monat pro Studienarm wie folgt dargestellt:

- 50 %-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 % am Studienende gegenüber Baseline)
- 75 %-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 75 % am Studienende gegenüber Baseline)
- 100 %-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um 100 % am Studienende gegenüber Baseline)
- Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3 in der Anzahl der Migränetage/Monat.

Migräneattacken/Monat

Eine Migräneattacke ist definiert als eine Episode qualifizierter Migränekopfschmerzen oder alleiniger Aura, die die Anwendung migränespezifischer Akutmedikation nötig macht. Die folgenden Regeln werden angewendet, um lang andauernde Attacken von zwei unterschiedlichen Attacken zu unterscheiden oder um Attacken und Rückfälle voneinander abzugrenzen:

- Eine Migräneattacke, die von Schlaf oder zwischenzeitlicher Remission unterbrochen ist, aber innerhalb von 48 Stunden zurückkehrt, wird als eine Attacke gezählt und nicht als zwei unterschiedliche.
- Eine erfolgreich mit Medikation behandelte Attacke, die innerhalb von 48 Stunden zurückkehrt, wird als eine Attacke betrachtet.
- Eine Attacke, die länger als 48 Stunden anhält, wird als eine Attacke bewertet.

Als Migräneattacken/Monat werden die Migräneattacken, die zwischen zwei Dosen Studienmedikation auftreten, gezählt, genormt auf 28 Tage.

In der deutschen S1-Leitlinie wird bereits eine Reduktion der monatlichen Migräneattacken um 50 % (oder mehr) als Therapieziel definiert (13). Auch die EMA-Guideline sowie die IHS empfehlen als Wirksamkeitsendpunkt für Migränestudien die Reduktion der Migräneattacken in Form einer Responderanalyse, wobei Response als eine Reduktion der Migräneattacken um

$\geq 50\%$ definiert ist (14, 17). Deswegen ist bereits eine 50 %-Responderrate als patientenrelevant zu beurteilen. Daraus ergibt sich ebenfalls die Patientenrelevanz für stärkere Reduktionen bis hin zur 100 %igen Response, welche einer völligen Symptombefreiheit im beobachteten Zeitraum entspricht und deswegen besonders patientenrelevant ist.

Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkte Migräneattacken/Monat pro Studienarm wie folgt dargestellt:

- 50 %-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migräneattacken/Monat um mindestens 50 % am Studienende gegenüber Baseline)
- 75 %-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migräneattacken/Monat um mindestens 75 % am Studienende gegenüber Baseline)
- 100 %-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Migräneattacken/Monat um 100 % am Studienende gegenüber Baseline)
- Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Monat 3 in der Anzahl der Migräneattacken/Monat.

Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat

Die Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat sind als die Tage zwischen zwei Dosen Studienmedikation, an denen der Patient eine migränespezifische Akutmedikation benötigt, definiert.

Unter migränespezifischer Akutmedikation werden in diesem Zusammenhang Triptane oder Ergotamine verstanden, wobei in der LIBERTY-Studie kein Patient Ergotamine einnahm. Die Reduktion der Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation ist ein wichtiger Aspekt in der Migränetherapie, da vor allem Patienten mit lang bestehender Migräne und häufigen Attacken und damit einhergehendem häufigen Gebrauch von Akutmedikation Gefahr laufen, Kopfschmerzen aufgrund von Medikamentenübergebrauch zu entwickeln und dadurch in einen Teufelskreis geraten. Deshalb ist dieser Endpunkt als patientenrelevant zu betrachten.

Im Dossier wird der Unterschied zwischen Baseline und Monat 3 in der Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat angegeben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um eine in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant definierte Nutzenkategorie (6). Sie wird in Form von Fragebögen erfasst, anhand derer die Patienten ihren Gesundheitszustand und die Auswirkungen auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität bewerten.

Headache Impact Test – 6 (HIT-6)

Der Headache Impact Test – 6 (18) ist von den Patienten selbst auszufüllen. Er wurde an einer repräsentativen Stichprobe von 2.049 erwachsenen Patienten mit episodischer (42 %) und chronischer Migräne (6 %) sowie Kopfschmerzen, die nicht die Kriterien einer Migräne erfüllen (52 %), validiert. Die Studie ergab eine hohe interne Konsistenz und sehr gute Test-Retest-Reliabilität. Die Ergebnisse des HIT-6 korrelierten signifikant mit den Ergebnissen des Migraine Disability Assessment (MIDAS) sowie mit der Schmerzintensität der Kopfschmerzen und der Anzahl der Kopfschmerztage/Monat. Die unterschiedlichen Patientengruppen zeigten signifikant unterschiedliche HIT-6-Ergebnisse und belegen somit eine hohe diskriminante Validität des Fragebogens (19). Zusätzlich bestätigte eine weitere Studie an 1.384 erwachsenen Patienten mit chronischer Migräne die Reliabilität und Validität sowie eine starke Korrelation zwischen dem HIT-6 und dem validierten migränespezifischen Lebensqualitätsfragebogen MSQ (20). Der HIT-6 ist ein vom G-BA anerkannter und somit patientenrelevanter Endpunkt (12).

Der Fragebogen enthält sechs Fragen, die ursprünglich entwickelt wurden, um die mit Migränekopfschmerz verbundene Beeinträchtigung der Patienten im vergangenen Monat zu beschreiben und klinische Veränderungen über kurze Zeiträume zu erfassen:

1. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft sind die Schmerzen stark?
2. Wie oft werden Sie durch Kopfschmerzen in Ihren normalen täglichen Aktivitäten eingeschränkt, z. B. in der Hausarbeit, im Beruf, in der Schule/im Studium, oder bei Kontakten und Unternehmungen mit anderen Menschen?
3. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wünschen Sie sich, dass Sie sich hinlegen könnten?
4. Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen zu müde zum Arbeiten oder für Ihre täglichen Aktivitäten?
5. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen gereizt oder hatten alles satt?
6. Wie oft haben Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf die Arbeit oder die täglichen Aktivitäten zu konzentrieren?

Pro Frage können die Antworten „nie“, „selten“, „manchmal“, „sehr oft“ und „immer“ vergeben werden. Je nach Antwort werden die Fragen mit sechs, acht, zehn, elf oder 13 Punkten gewichtet. Die Addition der Wertungen ergibt den HIT-6 Score, der zwischen 36 und 78 liegen kann. Der vergebene Score zwischen 36 und 78 korreliert mit der Anzahl der durch den Schmerz stark beeinträchtigten Tage (21). Dieser Gesamtscore wird in vier Kategorien unterteilt: wenig oder keine Beeinträchtigung (<49 Punkte), mäßige Beeinträchtigung (50-55 Punkte), wesentliche Beeinträchtigung (56-59 Punkte) und sehr starke Beeinträchtigung (60-78 Punkte) aufgrund der Kopfschmerzen.

Im Dossier wird der Unterschied des HIT-6-Scores zwischen Baseline und Monat 3 dargestellt. Zusätzlich wird im Sinne einer patientenrelevanten Responderanalyse der Anteil der Patienten, die sich jeweils um mindestens fünf Punkte verbessern oder verschlechtern, ermittelt. Aufgrund der Studie von Smelt (5), nach der eine pro Patient individuell bewertete Veränderung um 2,5 Punkte als klinisch relevant bezeichnet werden kann, wurde als konservativer Ansatz ein Responderkriterium von fünf Punkten gewählt.

Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID)

Die Reliabilität und Validität des MPFID wurde an einer repräsentativen Stichprobe von 569 erwachsenen Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne validiert. Aus der ursprünglichen Version mit 17 Fragen ergab sich in der Validierungsstudie die finale Version mit insgesamt 13 Fragen, wovon zwölf Fragen auf zwei Domänen aufgeteilt werden und eine übergeordnete Frage ein eigenständiges globales Konzept darstellt. Die Studie ergab eine hohe interne Konsistenz der beiden Domänen sowie eine gute Test-Retest-Reliabilität (22, 23). Für beide Domänen wurde eine Veränderung um 3-5 Punkte als klinisch relevant vorgeschlagen (24).

Mit dem MPFID wird die physische Funktionsfähigkeit erfasst. Der Fragebogen ist vom Patienten selbst auszufüllen. Er besteht aus den zwei Domänen „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ (7 Fragen) und „physische Beeinträchtigung“ (5 Fragen) sowie einer zusätzlichen eigenständigen übergeordneten Frage zur Beurteilung der Gesamtauswirkung der Migräne auf tägliche Aktivitäten. Die Patienten vergeben pro Frage eine Bewertung auf einer Fünf-Punkte-Skala, die bei einer Bewertung von Schwierigkeiten abgestuft ist von „ohne Schwierigkeiten“ bis „nicht dazu in der Lage“ und bei einer Bewertung von Häufigkeiten von „nie“ bis „immer“.

Pro Bewertung werden Punkte von 1 bis 5 vergeben, wobei 5 die größte Beeinträchtigung widerspiegelt. Pro Domäne werden die Punkte der Fragen summiert und auf eine Skala, die von 0 bis 100 reicht, transponiert. Höhere Werte stehen auch hier für eine stärkere Beeinträchtigung durch die Migräne. Zusätzlich zu den beiden Gesamtscores pro Domäne gibt es einen Wert für die übergeordnete Frage. Die beiden Domänen des MPFID können zusätzlich zur Veränderung der Scores auch im Sinne einer patientenrelevanten Responderanalyse ausgewertet werden: Entsprechend der Studie von Kawata et al. (24) werden Patienten, die in einer der beiden Domänen den Gesamtscore um mindestens fünf Punkte verringern, hierbei als Responder betrachtet.

Im Dossier werden der Unterschied für die beiden Domänen und der eigenständigen übergeordneten Frage zur Gesamtauswirkung der Migräne zwischen Baseline und Monat 3 sowie die Responderanalyse (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) für die beiden Domänen angegeben.

EQ-5D-5L VAS

Der EQ-5D ist ein generisches, validiertes und weit verbreitetes Messinstrument zur Erfassung der selbstberichteten Lebensqualität von Patienten, das von der 1987 gegründeten EuroQol Group, einer internationalen interdisziplinären Gruppe bestehend aus Medizinern, Psychologen, Philosophen, Ökonomen, Pflegern und Soziologen entwickelt wurde (25, 26). Im Jahr 2009 führte die EuroQol Group den erweiterten Fragebogen EQ-5D-5L ein (27).

Der Fragebogen ist vom Patienten selbst auszufüllen. In der LIBERTY-Studie kam ausschließlich die visuelle Analogskala (EQ-VAS) des EQ-5D-5L zum Einsatz. Im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 („schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“) bis 100 („beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“) können Patienten ihre eigene aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität auf der Skala angeben.

Im Dossier wird der Unterschied in der VAS zwischen Baseline und Monat 3 berichtet.

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten

Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI-Headache)

Der WPAI-Headache-Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Messung der Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten während der letzten sieben Tage. Der Fragebogen besteht aus sechs Fragen und kann an eine spezifische Erkrankung angepasst werden (28). Der kopfschmerzspezifische Fragebogen WPAI-Headache ermittelt die Auswirkungen der Kopfschmerzen auf die Fähigkeit zu arbeiten und die Alltagsaktivitäten zu bewältigen, einschließlich erbrachter Arbeitsstunden in den letzten sieben Tagen.

Im Dossier werden die absoluten Unterschiede zwischen Baseline und Monat 3 für die 4 Subscores „Verpasste Arbeitszeit“, „Beeinträchtigung während der Arbeit“, „Gesamtarbeitsbeeinträchtigung“ und „Aktivitätsbeeinträchtigung“ wegen Kopfschmerzen angegeben. Das Gesamtergebnis wird als Prozent der Beeinträchtigung angegeben. Dabei stehen höhere Zahlen für eine größere Beeinträchtigung und geringere Produktivität (29).

Die WPAI-Headache-Scores ergeben sich aus den folgenden Fragen, wobei sich Fragen 2-6 auf die letzten sieben Tage ausschließlich des aktuellen Tages beziehen:

1. Arbeiten Sie momentan (bezahlte Arbeit)? (Angabe als ja/nein)
2. Wie viele Arbeitsstunden haben Sie in den letzten sieben Tagen auf Grund von Problemen versäumt, die mit Ihren Kopfschmerzen zusammenhängen? (Angabe in Stunden)

3. Wie viele Arbeitsstunden haben Sie in den letzten sieben Tagen aus anderen Gründen (wie z. B. Urlaub, Feiertage, Zeit zur Teilnahme an dieser Studie) versäumt? (Angabe in Stunden)
4. Wie viele Stunden haben Sie in den letzten sieben Tagen tatsächlich gearbeitet? (Angabe in Stunden)
5. Wie stark haben sich Ihre Kopfschmerzen in den letzten sieben Tagen auf Ihre Produktivität bei der Arbeit ausgewirkt? (Angabe auf einer Skala von 0 bis 10, wobei 0 keiner Auswirkung und 10 der völligen Hinderung durch Kopfschmerzen entspricht)
6. Wie stark haben sich Ihre Kopfschmerzen in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit? (Angabe auf einer Skala von 0 bis 10, wobei 0 keiner Auswirkung und 10 der völligen Hinderung durch Kopfschmerzen entspricht)

Die im Dossier präsentierten Endpunkte wurden aus den Angaben zu den oben aufgeführten Fragen wie folgt berechnet:

Tabelle 4-8: Berechnung der WPAI-Headache-Subscores

WPAI-Headache-Subscore	Formel
Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus)	$Q2/(Q2+Q4)*100$
Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus)	$Q5/10*100$
Prozentsatz der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus + Präsentismus)	$Q2/(Q2+Q4)+[(1-(Q2/(Q2+Q4)))x(Q5/10)]*100$
Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen	$Q6/10*100$
In den angegebenen Formeln entsprechen die Angaben Q2-Q6 jeweils dem Ergebnis der Fragen 2-6 (Frage 2-4 Angabe in Stunden, Frage 5-6 Angabe eines Wertes auf einer Skala von 0-10)	

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Erfassung und Bewertung der Verträglichkeit ist gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (beispielhaft in § 2 und § 5 AM-NutzenV) Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V (6). Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt definiert (10).

Unerwünschte Ereignisse

Die unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die unerwünschten Ereignisse, die zum Studienmedikationsabbruch führten – jeweils für den Zeitraum zwischen Baseline und Monat 3 (d. h. sog. „treatment-emergent adverse events“, also unerwünschte Ereignisse unter Behandlung) –, bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention Erenumab und der Vergleichstherapie Best-Supportive-Care im vorliegenden Dossier ab. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß internationalen Standards mittels MedDRA-Kodierung erfasst und ergänzend zur detaillierteren Betrachtung nach Systemorganklasse (SOC) bzw. Preferred Term (PT) oder MedDRA High Level Term (HLT) ausgewertet.

Darstellung der Ergebnisse

Studienpopulationen

Das vorliegende Dossier enthält die Ergebnisse zur Analyse der oben beschriebenen Endpunkte aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie LIBERTY.

Dabei werden zum einen die Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation (Population I) aufgeführt. Zum anderen werden im direkten Vergleich dazu die Ergebnisse für eine Subpopulation, die sog. G-BA-Population (Population II), berichtet, die wie folgt definiert ist: Die G-BA-Population umfasst alle Patienten der Gesamtstudienpopulation, die gemäß der finalen Niederschrift zum zweiten G-BA-Beratungsgespräch (2) vom 28. September 2017:

- mindestens auf zwei Prophylaktika der Wirkstoffklassen Betablocker (Metoprolol oder Propranolol), Topiramat, Flunarizin und Amitriptylin unzureichend angesprochen oder sie nicht vertragen haben
- oder auf eins der genannten Prophylaktika unzureichend angesprochen oder es nicht vertragen haben **und** für ein weiteres aufgrund von medizinischen Gründen nicht geeignet sind. Als medizinische Gründe für Nichteignung wurden vom Prüfarzt dokumentierte Kontraindikationen oder Warnhinweise gemäß Fachinformation berücksichtigt.
- und im Falle der Behandlung mit Valproinsäure diese als letzte Therapieoption vor Baseline bekommen haben (off-label Beschluss des G-BA (30)).

Selektion der G-BA-Population

Die Selektion der G-BA-Population (Population II) erfolgte auf Basis der vom Prüfarzt im eCRF dokumentierten prophylaktischen Vortherapien. Patienten konnten eingeschlossen werden, falls sie sowohl eines der beiden im Folgenden beschriebenen Selektionskriterien

erfüllten als auch die Bedingung, dass bei dokumentierter Vortherapie mit einem Valproinsäure-haltigen Arzneimittel dieses als letzte Therapieoption in Bezug auf die anderen betrachteten Prophylaktika gegeben wurde.

Dazu wurde zunächst für alle randomisierten Patienten in der Datenbank die Anzahl der dokumentierten Therapieversagen vor Studienbeginn auf eines der oben beschriebenen Prophylaktika bestimmt. Patienten konnten zunächst eingeschlossen werden, wenn sie auf 2 oder mehr dieser Therapien unzureichend angesprochen oder sie nicht vertragen hatten. Ein Einschluss konnte auch von Patienten mit nur einem Therapieversagen erfolgen, wenn dieser Patient noch zusätzlich eine im eCRF dokumentierte Kontraindikation gegen ein weiteres der beschriebenen Prophylaktika aufwies.

In einem zweiten Schritt wurde für jeden Patienten überprüft, ob ein Valproinsäure-haltiges Arzneimittel als Vortherapie dokumentiert wurde. Bei allen Patienten mit einem entsprechenden Eintrag wurde durch Kontrolle der Datumsangaben untersucht, ob das Valproinsäure-haltige Arzneimittel als letzte Vortherapie verabreicht wurde. Dazu wurden jeweils das Startdatum und das Enddatum der Einnahme des dokumentierten Valproinsäure-haltigen Arzneimittels mit den Start- bzw. Enddaten der Einnahme aller anderen betrachteten oben genannten Prophylaktika verglichen. Patienten wurden nur dann eingeschlossen, wenn erstens das Startdatum der Valproinsäure-Therapie zeitlich nach den Startdaten aller anderen betrachteten Prophylaktikatherapien lag und zweitens auch das Enddatum der Valproinsäuretherapie zeitlich nach allen anderen Enddaten lag. So konnte sichergestellt werden, dass Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln als letzte Therapieoption in Bezug auf die anderen betrachteten prophylaktischen Therapien vor Baseline gegeben wurde. Bei fehlenden oder unvollständig dokumentierten Datumsangaben wurden die entsprechend fehlenden Angaben zu Tag, Monat und Jahr mit dem jeweils frühest möglichen Wert für den Einnahmezeitraum von Valproinsäure und mit dem spätestmöglichen Wert für fehlende Angaben der anderen betrachteten Prophylaktika imputiert.

Statistische Analyse

Die Ergebnisse der LIBERTY-Studie werden durch entsprechende Effektschätzer, korrespondierende 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests beschrieben. Hierbei wird für alle durchgeführten Tests ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet.

Für stetige Endpunkte werden der Wert des betrachteten Endpunkts zu Baseline inkl. Standardabweichung und die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber Baseline inkl. Standardfehler für jeden Behandlungsarm angegeben. Zur Prüfung möglicher Unterschiede zwischen Erenumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die adjustierte Mittelwertdifferenz, das dazugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert berechnet. Zur Berechnung wurde ein lineares gemischtes Modell mit wiederholten Messungen verwendet und auf die Einflussgrößen Behandlungsarm, Wert der betrachteten Variablen zu Baseline und das

Randomisierungsstratum Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat) adjustiert. Als Faktor der wiederholten Messung wurde die Visite aufgenommen. Die adjustierte Mittelwertdifferenz wurde im genutzten Modell durch den Interaktionseffekt zwischen Visite und Behandlungsarm berechnet. Für die Subgruppenanalysen wurde die Subgruppenvariable als Faktor hinzugefügt. Bei Modellen, die nicht konvergierten, wurde sukzessiv auf die Faktoren Wert zu Baseline und Randomisierungsstratum im Modell verzichtet. Die in das jeweilige Modell eingehenden Einflussgrößen werden in der Fußzeile der Ergebnistabellen angegeben.

Für den Vergleich der Studienarme bei binären Endpunkten werden das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit jeweils zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Hierbei sind die Resultate der Effektschätzer hinsichtlich der Effektrichtung je nach Endpunkt unterschiedlich zu interpretieren. Während beispielsweise das RR bei Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkten mit einem Wert größer eins eine Überlegenheit für Erenumab anzeigt, weist bei Verträglichkeitsendpunkten ein Effektschätzer kleiner eins auf einen Vorteil für Erenumab-Patienten hin. Für die Bestimmung des OR wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach dem Randomisierungsstratum Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat) verwendet. RR und RD wurden, nicht adjustiert, aus der Vierfeldertafel berechnet. Zugehörige Konfidenzintervalle wurden mittels Normalapproximation bestimmt und der zugehörige p-Wert durch einen Chi-Quadrat-Test berechnet. Für die Subgruppenanalysen wurde ein logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlungsarm, Wert der Variable zu Baseline, Randomisierungsstratum und Subgruppenvariable verwendet. Bei Modellen, die nicht konvergierten, wurden sukzessiv die Faktoren Wert zu Baseline und Randomisierungsstratum im Modell nicht weiter berücksichtigt. Die in das jeweilige Modell eingehenden Einflussgrößen werden in der Fußzeile der Ergebnistabellen angegeben.

Für die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte in den Nutzenkategorien Morbidität und Lebensqualität wird der Effekt evaluiert unter der Annahme, dass der Therapieeffekt im Falle eines vorzeitigen Therapieabbruchs nicht anhält. Fehlende Werte in binären Endpunkten zum Therapieerfolg wurden deshalb als Non-Responder imputiert.

Fehlende Daten bei stetigen Endpunkten wurden nicht explizit ersetzt. Im verwendeten gemischten linearen Modell mit wiederholten Messungen entspricht dies der Evaluation des Therapieeffekts unter der Annahme, dass Therapieabbrecher weiter behandelt worden wären. Das angewendete gemischte lineare Modell schätzt bei bedingt zufälligem Fehlen von Werten (missing at random) den mittleren Therapieeffekt unter dieser Annahme unverzerrt.

Weiterhin wurden für Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit keine Ersetzungsstrategien angewendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁶ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Nicht zutreffend, da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab im Vergleich zu BSC vorliegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte (soweit sinnvoll) in den folgenden Subgruppen analysiert und dargestellt:

- Alter (< 46 Jahre vs. ≥ 46 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat)

Eine Subgruppenanalyse nach Land ist aufgrund der Anzahl der beteiligten Länder (N= 16) und der überwiegend kleinen Anzahl der eingeschlossenen Patienten pro Land als nicht informativ anzusehen. In einem hohen Anteil an Ländern (N=8) wurden in Summe weniger als 10 Patienten eingeschlossen (siehe Tabelle 4-9). Eine Subgruppenanalyse nach Land ist hier demzufolge nicht aussagekräftig und nicht sinnvoll interpretierbar. Gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0 werden, damit überhaupt eine gewisse Wahrscheinlichkeit für einen solchen Nachweis vorliegt, Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (10).

Tabelle 4-9: Überblick über die pro Land eingeschlossenen Patienten

A2301 (SAF)	Population I Behandlungsgruppen		Population II Behandlungsgruppen	
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)
Land	Anzahl der Patienten (n)			
Australien	2	0	2	0
Belgien	6	4	3	1
Dänemark	1	4	0	4
Deutschland	27	39	22	38
Finnland	4	4	2	4
Frankreich	4	5	4	5
Griechenland	5	4	3	2
Italien	10	5	8	4
Niederlande	12	8	6	4
Norwegen	10	11	7	10
Österreich	2	4	2	3
Schweden	9	5	7	4
Schweiz	3	4	3	4
Spanien	9	11	9	10
Tschechische Republik	12	10	7	6
Vereinigtes Königreich	3	6	1	5
Bewertung: Beleg: $p < 0,05$ N.E.: Not estimable Quelle: (31)				

Die für das Dossier angefertigten Subgruppenanalysen wurden für die FAS- bzw. SAF-Population durchgeführt. Für binäre Variablen werden Effektschätzer (OR/RR/RD) und das zugehörige 95 %-KI sowie der dazugehörige p-Wert angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurden die (adjustierte) Mittelwertdifferenz und der Standardfehler berechnet und ebenfalls der p-Wert des Unterschieds zur Beschreibung der Signifikanz angegeben.

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable bzw. Behandlung*Visite*Subgruppenvariable im Fall des gemischten linearen Modells mit wiederholten Messungen erweitert. Ein p-Wert $< 0,05$ zeigt einen Beleg für eine Interaktion an. Die Detaildarstellung der Ergebnisse der einzelnen Subgruppen erfolgt bei Vorliegen eines solchen Belegs in Abschnitt 4.3.1.3.2.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

⁹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹³ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CAMG334A 20101267	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	je nach Kohorte 43-155 Tage	- Placebo - AMG334 Dosisescalation 1-210 mg
CAMG334A 20101268	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	je nach Kohorte 113-225 Tage	- Placebo - AMG334 multiple, ansteigende Dosierungen 21-280 mg
CAMG334A 20120130	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	je nach Kohorte 92-141 Tage	- Placebo - AMG334 21 mg - AMG334 70 mg - AMG334 140 mg
CAMG334A 20120178	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	3 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 12 Wochen doppelblind + bis zu 256 Wochen open-label + 8 Wochen follow-up	- Placebo - AMG334 7 mg - AMG334 21 mg - AMG334 70 mg
CAMG334A 20120180	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	113 Tage	- Placebo - AMG334 70 mg
CAMG334A 20140254	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	18 Wochen	- Placebo - AMG334 140 mg
CAMG334A 20140255	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	110 Tage	- Placebo + Sumatriptan 2x6 mg - AMG334 140 mg + Sumatriptan 2x6 mg
CAMG334A 20140477	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	120 Tage	- AMG334 70 mg (Fertigspritze) - AMG334 70 mg (Autoinjektor) - AMG334 70 mg (Spritze)
CAMG334A201 20295	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	31 Wochen	- Placebo - AMG334 70 mg - AMG334 140 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CAMG334A201 20296 - STRIVE	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	71 Wochen	- Placebo - AMG334 70 mg - AMG334 140 mg
CAMG334A201 20297 - ARISE	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	55 Wochen	- Placebo - AMG334 70 mg
CAMG334A2012 0309	ja	ja (AMGEN) ^b	laufend	3 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 24 Wochen doppelblind + 76 Wochen open-label + 12 Wochen follow-up	- Placebo - AMG334 28 mg - AMG334 70 mg - AMG334 140 mg
CAMG334A201 50149	ja	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	112 Tage	- Placebo (1x1 ml- Fertigspritze) - AMG334 140 mg (1x1 ml- Fertigspritze) - AMG334 140 mg (1x2 ml-Spritze) - AMG334 140 mg (2x1 ml- Fertigspritze)
CAMG334A2301 - LIBERTY	nein	ja	abgeschlossen	2 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 12 Wochen doppelblind + 156 Wochen open-label + 12 Wochen follow-up	- Placebo (Fertigspritze) - AMG334 140 mg (Fertigspritze)
CAMG334A2302	nein	ja	laufend	34 Wochen	- Placebo - AMG334 70 mg - AMG334 140 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein) ^a	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CAMG334ACHU	nein	ja (AMGEN) ^b	abgeschlossen	3 Wochen Screening + 4 Wochen Baseline + 12 Wochen doppelblind + 256 Wochen open-label + 12 Wochen follow-up	- AMG334 140 mg (Fertigspritze) - AMG334 140 mg (Autoinjektor/Pen)
CAMG334ADE01	nein	ja	geplant	42 Wochen	- Topiramat titriert bis zu 100 mg/Tag - AMG4334 140 mg
<p>a: Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte in den Abschnitten 2.7.3, 2.7.4, 5.2 und 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, als Zulassungsstudie gekennzeichnet.</p> <p>b: AMGEN in Funktion des Lizenzgebers</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-10 bildet den Studienstatus zum 5. September 2018 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CAMG334A 20101267	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A 20101268	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A 20120130	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A 20120178	Anderer Studientyp (Dosisfindungsstudie)
CAMG334A 20120180	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A 20140254	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A 20140255	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A 20140477	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A201 20295	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A201 20296 - STRIVE	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A201 20297 - ARISE	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A20120309	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A201 50149	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334A2302	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334ACHU	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)
CAMG334ADE01	Anderer Studientyp (Pharmakokinetik/-dynamikstudie ohne Wirksamkeitsendpunkte)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

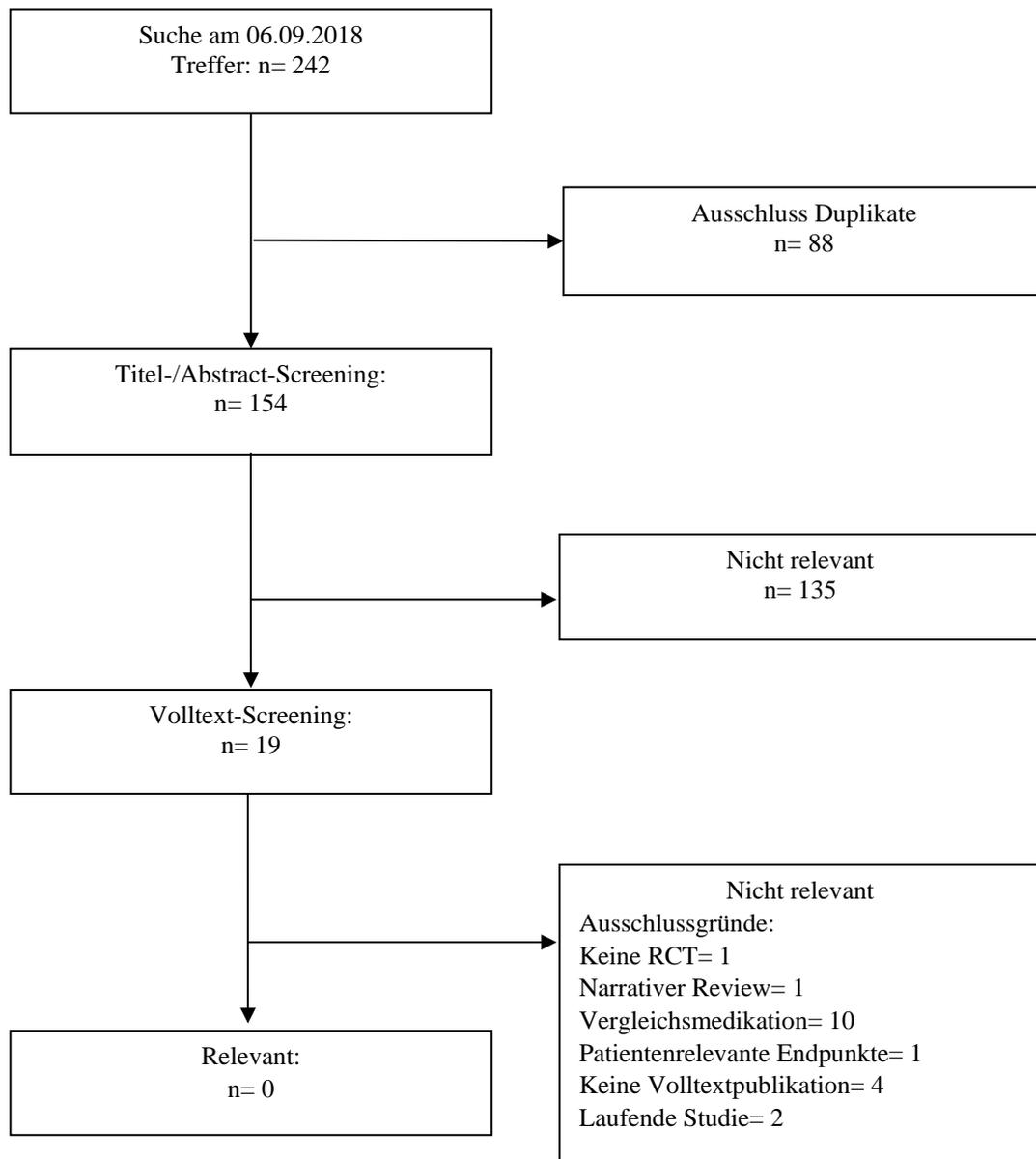


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der bibliografischen Literaturrecherche am 6. September 2018 wurden insgesamt 242 Treffer identifiziert, davon 30 in der Datenbank MEDLINE, 135 in EMBASE und 77 im COCHRANE Central Register of Controlled Trials. Nach Bereinigung der Treffer um Duplikate verblieben für die Erstselektion 154 Treffer. In Übereinstimmung beider Reviewer wurden nach der

Durchsicht von Titel und Abstract 135 Literaturstellen ausgeschlossen. Bei den verbleibenden 19 Literaturstellen wurden nach Sichtung der Volltexte alle ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Folglich wurde von beiden Reviewern keine der Literaturstellen für die Beantwortung der Fragestellung als relevant erachtet.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
CAMG334 A2301 - LIBERTY	clinicaltrials.gov (32) ICTRP (33) EU Clinical Trials Register (34)	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

Tabelle 4-12 bildet den Studienstatus zum 3. September 2018 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
CAMG334 A2301 – LIBERTY	nein	ja	nein	ja (31)	ja (32-34)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studien-dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CAMG334A2 301 - LIBERTY	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit episodischer Migräne (definiert als 4-14 Migränetage pro Monat), die bereits auf 2-4 prophylaktische Migränetherapeutika nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben	AMG334 (n=121) BSC (n=125)	Run-in (Screening und Baseline): 4-6 Wochen Doppelblinde Behandlung: 12 Wochen Offene Behandlung: 156 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen	Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik Vereinigtes Königreich 20-Mar-2017 – 27-Oct-2017	Primärer Endpunkt: Migränetage/Monat-50 %-Responderrate (Reduzierung der Migränetage/Monat um mind. 50 %) in den letzten 4 Wochen nach 3 Monaten Behandlung Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte: Migränetage/Monat-75 %-Responderrate Migränetage/Monat-100 %-Responderrate Migränetage/Monat – Differenz der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 3 Migräneattacken/Monat – 50/75/100 %-Responderrate Migräneattacken/Monat – Differenz der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 3 Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat – Differenz der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 3 MPFID – Domänen und Responderraten sowie übergeordnete Frage HIT-6 – Subscores und Responderraten EQ-5D-5L VAS WPAI-Headache - Subscores Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE); schwerwiegende UE; UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

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

Studie	AMG334	BSC
CAMG334A2301 - LIBERTY	Erenumab 140 mg [subkutane Injektion] alle 4 Wochen für 12 Wochen	entsprechendes Placebo alle 4 Wochen für 12 Wochen

In der 6-wöchigen Run-in-Phase wurde zunächst die grundsätzliche Eignung der Patienten für die Studie erfasst (Screening). Im weiteren Verlauf wurde über vier Wochen die Eignung zur Randomisierung anhand der Migränehäufigkeit (mindestens vier Migränetage/Monat) und der Fähigkeit, das elektronische Migränetagebuch zuverlässig auszufüllen, erhoben.

Während der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase erhielten die Patienten entweder Erenumab 140 mg als subkutane Injektion oder Placebo, beides als jeweils zwei Injektionen, die von qualifizierten Studienmitarbeitern verabreicht wurden:

- AMG 334 70 mg/1 mL Fertigspritze
- Entsprechendes identisch aussehendes Placebo

Die Injektionen wurden an jeder Visite, zu der eine Verabreichung der Studienmedikation vorgesehen war, verabreicht. Laut Studienplan fanden diese an Tag 1, Woche 4 und Woche 8 statt. Eine Abweichung von +/- 5 Tagen von den vierwöchentlichen Terminen war dabei erlaubt.

Dosisanpassungen durch den Prüfarzt waren nicht vorgesehen. Bei erhöhten Leberwerten war jedoch eine Dosisunterbrechung vorgesehen.

Zusätzlich zur Studienmedikation war es den Patienten freigestellt, weitere Interventionen im Rahmen der Vorgaben des Studienprotokolls anzuwenden. Als begleitende Migränetherapien waren pharmakologische Therapien/Interventionen für die Akutbehandlung von Attacken sowie auch nicht-pharmakologische Therapien/Interventionen wie Biofeedback, Psychotherapie, Akupunktur oder andere Interventionen erlaubt.

Studienpopulationen

Für das Dossier werden die Studienergebnisse für zwei Studienpopulationen dargestellt: zum einen die Gesamtstudienpopulation der LIBERTY (Population I) und zum anderen die vom G-BA definierte Subpopulation (Population II) (s. 4.2.5.2) Ein Überblick über die in Population II ein- bzw. ausgeschlossenen Patienten der LIBERTY-Studie ist in Tabelle 4-16 gegeben.

Tabelle 4-16: Abgrenzung der Studienpopulation II aufgeschlüsselt nach Versagen auf vorherige Therapien gemäß G-BA-Vorgaben

Versagen auf vorherige Therapien	Behandlungsgruppen		
	AMG334	BSC	Total
	(N=121)	(N=125)	(N=246)
	n (%)	n (%)	n (%)
Aus Studienpopulation II ausgeschlossen	33 (27,3%)	20 (16,0%)	53 (21,5%)
Versagen auf 1 vorherige Therapie ^a - keine Nichteignung ^b	6 (5,0%)	3 (2,4%)	9 (3,7%)
Valproat nicht „last line“ verabreicht	27 (22,3%)	17 (13,6%)	44 (17,9%)
beide Gründe gemeinsam aufgetreten	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
In Studienpopulation II eingeschlossen	88 (72,7%)	105 (84,0%)	193 (78,5%)
Versagen auf 1 vorherige Therapie ^a und ≥ 1 Nichteignung ^b	6 (5,0%)	2 (1,6%)	8 (3,3%)
Versagen auf 2 vorherige Therapien ^a	44 (36,4%)	66 (52,8%)	110 (44,7%)
Versagen auf 3 vorherige Therapien ^a	33 (27,3%)	28 (22,4%)	61 (24,8%)
Versagen auf 4 vorherige Therapien ^a	5 (4,1%)	9 (7,2%)	14 (5,7%)

^a Versagen auf folgende Arzneimittel: 1. Propranolol / Metoprolol, 2. Topiramal, 3. Flunarizin, 4. Amitriptylin

^b Nichteignung: nicht geeignet für folgende Arzneimittel: 1. Propranolol / Metoprolol, 2. Topiramal, 3. Flunarizin, 4. Amitriptylin aufgrund einer Kontraindikation

Analysepopulation: A2301 RAS Population I

Quelle: Zusatzanalysen (3), modifiziert nach Tabelle I-1-1

Die G-BA-Population schließt diejenigen Patienten der Gesamtstudienpopulation aus, die als Nichteignungsgrund auch andere Gründe außer Kontraindikation und Warnhinweise dokumentiert hatten und im Fall der vorherigen Einnahme von Valproinsäure diese nicht an letzter Stelle der Therapiesequenz erhielten. Das methodische Vorgehen bei der Selektion dieser Population ist detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Im Ergebnisteil des Dossiers werden zunächst pro Endpunkt die relevanten Ergebnisse beider Populationen kurz zusammengefasst. Im Detail werden dann jeweils zuerst die Ergebnisse für die Gesamtpopulation (Population I) gefolgt von den Ergebnissen für die G-BA-Population (Population II) dargestellt.

Demografie und Anamnese

Sowohl die beiden betrachteten Behandlungsarme als auch die beiden untersuchten Populationen I und II weisen zu Baseline keine Unterschiede bezüglich ihrer demografischen Merkmale sowie der Anamnese auf. Im Folgenden sind die Demografie und Anamnese pro Population detailliert dargestellt.

Population I

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation I (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A2301 (FAS)	Maßeinheit	Behandlungsgruppen		
		AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	Gesamt (N=243)
Demografie				
Alter (Jahre)	Mittelwert ± SD	44,6 ± 10,56	44,2 ± 10,56	44,4 ± 10,54
Geschlecht	männlich, n (%)	23 (19,3)	22 (17,7)	45 (18,5)
	weiblich, n (%)	96 (80,7)	102 (82,3)	198 (81,5)
Ethnische Zugehörigkeit	asiatisch, n (%)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
	weiß, n (%)	110 (92,4)	114 (91,9)	224 (92,2)
	andere, n (%)	9 (7,6)	8 (6,5)	17 (7,0)
	unbekannt, n (%)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
BMI (kg/m ²)	Mittelwert ± SD	25,0 ± 4,21	24,9 ± 5,12	25,0 ± 4,69
Gegenwärtig in einem Arbeitsverhältnis (eFAS)	ja, n (%)	86 (71,1)	97 (77,6)	183 (74,4)
Analysepopulation: A2301 FAS Population I				
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-2-2 und I-4-1				

Das Alter der Patienten in der Population I liegt im Mittel bei 44 Jahren. In die Studie wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen, wobei der Frauenanteil bei über 80 % liegt. Der durchschnittliche BMI beträgt in beiden Behandlungsgruppen 25 kg/m². Der Anteil der gegenwärtig in einem Arbeitsverhältnis stehenden Patienten liegt im Mittel bei 74 %.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation I (Anamnese) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A2301 (FAS)	Maßeinheit	Behandlungsgruppen		
		AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	Gesamt (N=243)
Baseline-Krankheitscharakteristika				
Migränetage/Monat (MMD)	Mittelwert ± SD	9,2 ± 2,39	9,3 ± 2,64	9,2 ± 2,51
Migräneattacken/Monat	Mittelwert ± SD	5,4 ± 1,22	5,1 ± 1,39	5,2 ± 1,32
Kopfschmerztage/Monat	Mittelwert ± SD	10,1 ± 2,66	10,1 ± 2,60	10,1 ± 2,62
Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat	Mittelwert ± SD	4,8 ± 2,96	4,4 ± 2,83	4,6 ± 2,90
Becks Depression Inventory (BDI) Score	Mittelwert ± SD	3,6 ± 4,84	4,0 ± 5,34	3,8 ± 5,10
Anzahl der Patienten stratifiziert nach Migränetage/Monat (MMD)	4 - 7 MMD, n (%)	35 (29,4)	38 (30,6)	73 (30,0)
	8 - 14 MMD, n (%)	84 (70,6)	86 (69,4)	170 (70,0)
Verwendung akuter Kopfschmerzmedikation	keine, n (%)	6 (5,0)	2 (1,6)	8 (3,3)
	jegliche akute Med., n (%)	113 (95,0)	122 (98,4)	235 (96,7)
	Migränespezifisch, n (%)	100 (84,0)	108 (87,1)	208 (85,6)
	Nicht migränespezifisch, n (%)	78 (65,5)	79 (63,7)	157 (64,6)
Krankheitsdauer seit Diagnose	Mittelwert ± SD	26,8 ± 12,15	23,8 ± 10,92	25,3 ± 11,61
Analysepopulation: A2301 FAS Population I				
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-4-1				

Die Patienten der Population I litten zu Baseline durchschnittlich unter zehn Kopfschmerztagen/Monat, davon neun Migränetage, und fünf Migräneattacken/Monat. Die Patienten wiesen – wie durch die Ein- und Ausschlusskriterien vorgegeben – zu Baseline höchstens eine minimale Depression (definiert als BDI-Score ≤ 13) auf. Der Anteil an Patienten mit mehr als sieben Migränetagen/Monat war deutlich höher als der Anteil an Patienten mit vier bis sieben Migränetagen/Monat (70 vs. 30 %). Migränespezifische Akutmedikation benötigen die Patienten im Mittel an 4-5 Tagen/Monat, wobei ungefähr zwei Drittel der Patienten auch oder zusätzlich unspezifische Kopfschmerzmedikation anwandte.

Im Durchschnitt waren die Patienten zum Zeitpunkt der Anamnese-Erhebung bereits seit 25 Jahren an Migräne erkrankt (3, 4, 31).

Population II

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation II (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A2301 (FAS)	Maßeinheit	Behandlungsgruppen		
		AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	Total (N=190)
Demografie				
Alter (Jahre)	Mittelwert ± SD	43,8 ± 10,48	44,6 ± 11,04	44,2 ± 10,77
Geschlecht	männlich, n (%)	16 (18,6)	13 (12,5)	29 (15,3)
	weiblich, n (%)	70 (81,4)	91 (87,5)	161 (84,7)
Ethnische Zugehörigkeit	asiatisch, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
	weiß, n (%)	77 (89,5)	95 (91,3)	172 (90,5)
	andere, n (%)	9 (10,5)	8 (7,7)	17 (8,9)
	unbekannt, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BMI (kg/m ²)	Mittelwert ± SD	25,4 ± 4,56	25,0 ± 5,35	25,2 ± 5,00
Gegenwärtig in einem Arbeitsverhältnis (eFAS)	ja, n(%)	66 (75,0)	82 (78,1)	148 (76,7)
Analysepopulation: A2301 FAS Population II				
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-2-2 und II-4-1				

Das Alter der Patienten in der Population II liegt im Mittel ebenfalls bei 44 Jahren. In die Studie wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen, wobei der Frauenanteil bei knapp 85 % liegt und somit unwesentlich über dem der Population I. Der durchschnittliche BMI beträgt hier ebenfalls 25 kg/m² in beiden Behandlungsgruppen. Der Anteil der gegenwärtig in einem Arbeitsverhältnis stehenden Patienten liegt im Mittel bei knapp 77 %.

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation II (Anamnese) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A2301 (FAS)	Maßeinheit	Behandlungsgruppen		
		AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	Total (N=190)
Baseline-Krankheitscharakteristika				
Migränetage/Monat (MMD)	Mittelwert ± SD	9,1 ± 2,26	9,1 ± 2,52	9,1 ± 2,40
Migräneattacken/Monat	Mittelwert ± SD	5,4 ± 1,22	5,0 ± 1,42	5,2 ± 1,34
Kopfschmerztage/Monat	Mittelwert ± SD	9,9 ± 2,53	9,9 ± 2,50	9,9 ± 2,50
Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat	Mittelwert ± SD	4,6 ± 2,92	4,4 ± 2,76	4,5 ± 2,83
Becks Depression Inventory (BDI) Score	Mittelwert ± SD	3,8 ± 4,95	4,1 ± 5,20	3,9 ± 5,08
Anzahl der Patienten stratifiziert nach Migränetage/Monat (MMD)	4 - 7 MMD, n (%)	25 (29,1)	34 (32,7)	59 (31,1)
	8 - 14 MMD, n (%)	61 (70,9)	70 (67,3)	131 (68,9)
Verwendung akuter Kopfschmerzmedikation	keine, n (%)	3 (3,5)	1 (1,0)	4 (2,1)
	jegliche akute Med., n (%)	83 (96,5)	103 (99,0)	186 (97,9)
	Migränespezifisch, n (%)	70 (81,4)	90 (86,5)	160 (84,2)
	Nicht migränespezifisch, n (%)	61 (70,9)	67 (64,4)	128 (67,4)
Krankheitsdauer seit Diagnose	Mittelwert ± SD	26,1 ± 12,22	23,8 ± 11,02	24,8 ± 11,61
Analysepopulation: A2301 FAS Population II				
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-4-1				

Die Patienten der Population II waren zu Baseline ebenso schwer von Migränesymptomen (Kopfschmerztagen/Monat, Migränetage/Monat, Migräneattacken/Monat und Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat) betroffen wie die Patienten der Population I. Die Patienten wiesen in Übereinstimmung mit Population I zu Baseline höchstens eine minimale Depression (definiert als BDI-Score ≤ 13) auf. Auch die Verteilung der Patienten nach Schweregrad der Migräne (4-7 versus 8-14 MMD) entspricht der der Population I.

Die Erkrankungsdauer der Patienten der Population II zum Zeitpunkt der Anamnese-Erhebung entspricht den Angaben für Population I (im Mittel seit 25 Jahren) (3, 4).

Schweregrad der Erkrankung in der LIBERTY-Studie

Die Patienten beider Populationen sind im Durchschnitt schon 25 Jahre an Migräne erkrankt. Zudem zeigt die Anamnese, dass die untersuchten Patienten ein von der Migräne nicht nur langjährig, sondern auch im Hinblick auf die Symptomausprägung und Attackenfrequenz sowie

Anwendung von Akutmedikation schwer betroffenes und schwer therapierbares Patientenkollektiv repräsentieren, das jedoch nicht unüblich für die Erkrankung ist.

Zusätzlich weisen die Patienten beider Populationen konsistent einen HIT-6-Score zu Baseline (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5) auf, der einer sehr starken Beeinträchtigung durch die Kopfschmerzen entspricht. Auch dies verdeutlicht, wie schwer die in diesem Dossier betrachtete Patientenpopulation von der Migräne betroffen ist.

Zusammenfassung der Demografie und Anamnese

Die Patienten beider Populationen waren durchschnittlich 44 Jahre alt, der Frauenanteil lag über 80 %. Im Mittel berichteten die Patienten zehn Kopfschmerztage/Monat, davon neun Migränetage und fünf Migräneattacken/Monat. Der Anteil an Patienten mit mehr als sieben Migränetagen/Monat war in beiden Populationen deutlich höher als der Anteil an Patienten mit vier bis sieben Migränetagen/Monat (70 vs. 30 %). Migränespezifische Akutmedikation benötigten 80 % der Patienten im Mittel an 4-5 Tagen/Monat, wobei ungefähr zwei Drittel der Patienten auch oder zusätzlich unspezifische Kopfschmerzmedikation anwandte.

Zusammenfassend stellen die Patienten der LIBERTY-Studie ein schwer betroffenes Teilkollektiv an Migränepatienten dar, mit für Migränepatienten typischen demografischen und Baseline-Charakteristika (siehe hierzu auch die Ausführungen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext am Ende dieses Abschnitts).

Anwendung nicht-pharmakologischer Migränetherapien an Baseline

An Baseline zeigten sich in beiden Populationen und beiden Behandlungsarmen keine Unterschiede hinsichtlich des Gebrauchs nicht-pharmakologischer Migränetherapien zwischen den Behandlungsgruppen. Im Folgenden sind die erhobenen Therapien hinsichtlich ihrer Anwendungshäufigkeit pro Population dargestellt.

Population I

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation I (nicht-pharmakologische Migränetherapien) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A2301 (FAS)	Maßeinheit	Behandlungsgruppen		
		AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	Gesamt (N=243)
Anzahl der Patienten mit nicht-pharmakologischen Migränetherapien				
Jegliche nicht-pharmakologische Migränetherapie	n (%)	9 (7,6)	9 (7,3)	18 (7,4)
Progressive Muskelrelaxation	n (%)	4 (3,4)	2 (1,6)	6 (2,5)
Kognitive Verhaltenstherapie	n (%)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Stressmanagement	n (%)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Biofeedbacktraining	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entspannungstherapie	n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Akupunktur	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vagusnervstimulation	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stimulation des Nervus supraorbitalis	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychoedukation	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausdauersportarten	n (%)	6 (5,0)	7 (5,6)	13 (5,3)
Analysepopulation: A2301 FAS Population I				
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-4-1				

Nicht-pharmakologische Migränetherapien wurden zu Baseline von nur einem geringen Anteil an Patienten der Population I (unter 10 %) eingesetzt.

Population II

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation II (nicht-pharmakologische Migränetherapien) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A2301 (FAS)	Maßeinheit	Behandlungsgruppen		
		AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	Total (N=190)
Anzahl der Patienten mit nicht-pharmakologischen Migränetherapien				
Jegliche nicht-pharmakologische Migränetherapie	n (%)	6 (7,0)	9 (8,7)	15 (7,9)
Progressive Muskelrelaxation	n (%)	3 (3,5)	2 (1,9)	5 (2,6)
Kognitive Verhaltenstherapie	n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Stressmanagement	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Biofeedbacktraining	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entspannungstherapie	n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Akupunktur	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vagusnervstimulation	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stimulation des Nervus supraorbitalis	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychoedukation	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausdauersportarten	n (%)	5 (5,8)	7 (6,7)	12 (6,3)
Analysepopulation: A2301 FAS Population II				
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-4-1				

Nicht-pharmakologische Migränetherapien wurden auch von den Patienten der Population II zu Baseline von einem geringen Anteil (unter 10 %) eingesetzt.

Zusammenfassung der Anwendung nicht-pharmakologischer Migränetherapien zu Baseline

Hinsichtlich der Anwendung nicht-pharmakologischer Migränetherapien ergibt sich aus den vorliegenden Daten ein niedriger Einsatz zu Baseline. Dieser Befund ist über die Populationen und Behandlungsarme hinweg konsistent.

Anwendung von begleitenden Migränetherapien während der doppelblinden Behandlungsphase

Auch während der doppelblinden Behandlungsphase unterschied sich der Einsatz von migränespezifischer Akuttherapien oder nicht-pharmakologischen Migränetherapien nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen und den zwei Populationen.

Population I

Tabelle 4-23: Anwendung von begleitenden Migränetherapien für Population I während der doppelblinden Behandlungsphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A2301 (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Migränespezifische Akutmedikation (Triptan/Ergotamin)^a					
Anzahl der Patienten (n(%))	106 (89,08)	110 (88,71)	1,04 [0,47; 2,31] 0,928	1,00 [0,92; 1,10] 0,928	0,00 [-0,08; 0,08] 0,928
Opioide					
Anzahl der Patienten (n(%))	4 (3,36)	3 (2,42)	1,40 [0,31; 6,41] 0,661	1,39 [0,32; 6,08] 0,662	0,01 [-0,03; 0,05] 0,662
Analgetika					
Anzahl der Patienten (n(%))	79 (66,39)	87 (70,16)	0,84 [0,49; 1,44] 0,527	0,95 [0,80; 1,12] 0,528	-0,04 [-0,15; 0,08] 0,527
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05					
a: In der LIBERTY-Studie nahm kein Patient Ergotamine ein.					
Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test					
Analysepopulation: A2301 SAF Population I					
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-5-1-1					

Die meisten Patienten der Population I wandten während der doppelblinden Behandlungsphase zusätzlich migränespezifische Akutmedikation (ausschließlich Triptane) an (knapp 90 %), gefolgt von Analgetika (ca. 70 %). Opioiden setzte nur ein sehr geringer Anteil der Patienten ein. Die Analyse über den gesamten Zeitraum der doppelblinden Behandlungsphase zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Einsatzes von begleitenden Migränetherapien.

Tabelle 4-24: Anwendung von nicht-pharmakologischen Migränetherapien für Population I während der doppelblinden Behandlungsphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A2301 (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Jegliche nicht-pharmakologische Migränetherapie					
Anzahl der Patienten (n(%))	11 (9,32)	12 (9,68)	0,96 [0,41; 2,27] 0,925	0,96 [0,44; 2,10] 0,925	-0,00 [-0,08; 0,07] 0,925
Progressive Muskelrelaxation					
Anzahl der Patienten (n(%))	5 (4,24)	4 (3,23)	1,33 [0,35; 5,07] 0,678	1,31 [0,36; 4,77] 0,679	0,01 [-0,04; 0,06] 0,679
Kognitive Verhaltenstherapie					
Anzahl der Patienten (n(%))	1 (0,85)	1 (0,81)	1,05 [0,07; 17,00] 0,972	1,05 [0,07; 16,61] 0,972	0,00 [-0,02; 0,02] 0,972
Stressmanagement					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Biofeedbacktraining					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Entspannungstherapie					
Anzahl der Patienten (n(%))	1 (0,85)	3 (2,42)	0,34 [0,04; 3,36] 0,338	0,35 [0,04; 3,32] 0,361	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,331
Akupunktur					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Vagusnervstimulation					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Stimulation des Nervus supraorbitalis					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Psychoedukation					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Ausdauersportarten					
Anzahl der Patienten (n(%))	7 (5,93)	9 (7,26)	0,81 [0,29; 2,24] 0,678	0,82 [0,31; 2,12] 0,679	-0,01 [-0,08; 0,05] 0,677

A2301 (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$					
Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test					
Analysepopulation: A2301 SAF Population I					
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-5-2-1					

Obwohl von den Leitlinien als in der Prophylaxe wirksam beschrieben (13, 35), blieb der Einsatz nicht-pharmakologischer Migränetherapien auch während der doppelblinden Behandlungsphase eher selten: Lediglich knapp 10 % der Patienten der Population I wandten solche Therapien an. Gegenüber Baseline zeigte sich eine leichte Zunahme in der Anwendung dieser Therapien. Die Analyse zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Einsatzes von nicht-pharmakologischen Migränetherapien.

Population II

Tabelle 4-25: Anwendung von begleitenden Migränetherapien für Population II während der doppelblinden Behandlungsphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A2301 (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Migränespezifische Akutmedikation (Triptan/Ergotamin)^a					
Anzahl der Patienten (n(%))	74 (86,05)	92 (88,46)	0,80 [0,34; 1,89] 0,618	0,97 [0,87; 1,09] 0,621	-0,02 [-0,12; 0,07] 0,620
Opioide					
Anzahl der Patienten (n(%))	2 (2,33)	1 (0,96)	2,45 [0,22; 27,52] 0,453	2,42 [0,22; 26,22] 0,468	0,01 [-0,02; 0,05] 0,470
Analgetika					
Anzahl der Patienten (n(%))	61 (70,93)	71 (68,27)	1,13 [0,61; 2,11] 0,692	1,04 [0,86; 1,25] 0,691	0,03 [-0,10; 0,16] 0,691
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05					
a: In der LIBERTY-Studie nahm kein Patient Ergotamine ein.					
Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test					
Analysepopulation: A2301 SAF Population II					
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-5-1-1					

Auch die Patienten der Population II wandten während der doppelblinden Behandlungsphase am häufigsten zusätzlich migränespezifische Akutmedikation (ausschließlich Triptane) an (knapp 90 %), gefolgt von Analgetika (ca. 70 %). Opioiden setzte nur ein sehr geringer Anteil der Patienten ein. Die Analyse über den gesamten Zeitraum der doppelblinden Behandlungsphase zeigt wie schon für Population I keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Einsatzes von begleitenden Migränetherapien.

Tabelle 4-26: Anwendung von nicht-pharmakologischen Migränetherapien für Population II während der doppelblinden Behandlungsphase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A2301 (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Jegliche nicht-pharmakologische Migränetherapie					
Anzahl der Patienten (n(%))	8 (9,41)	12 (11,54)	0,80 [0,31; 2,05] 0,636	0,82 [0,35; 1,90] 0,638	-0,02 [-0,11; 0,07] 0,633
Progressive Muskelrelaxation					
Anzahl der Patienten (n(%))	4 (4,71)	4 (3,85)	1,23 [0,30; 5,09] 0,770	1,22 [0,32; 4,75] 0,771	0,01 [-0,05; 0,07] 0,772
Kognitive Verhaltenstherapie					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	1 (0,96)	-	0,41 [0,02; 9,86] 0,580	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Stressmanagement					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Biofeedbacktraining					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Entspannungstherapie					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	3 (2,88)	-	0,17 [0,01; 3,33] 0,246	-0,03 [-0,06; 0,00] 0,079
Akupunktur					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Vagusnervstimulation					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Stimulation des Nervus supraorbitalis					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Psychoedukation					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-	-
Ausdauersportarten					
Anzahl der Patienten (n(%))	6 (7,06)	9 (8,65)	0,80 [0,27; 2,35] 0,687	0,82 [0,30; 2,20] 0,687	-0,02 [-0,09; 0,06] 0,684

KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio

*: $p < 0,05$

Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR

Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test

Analysepopulation: A2301 SAF Population II

Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-5-2-1

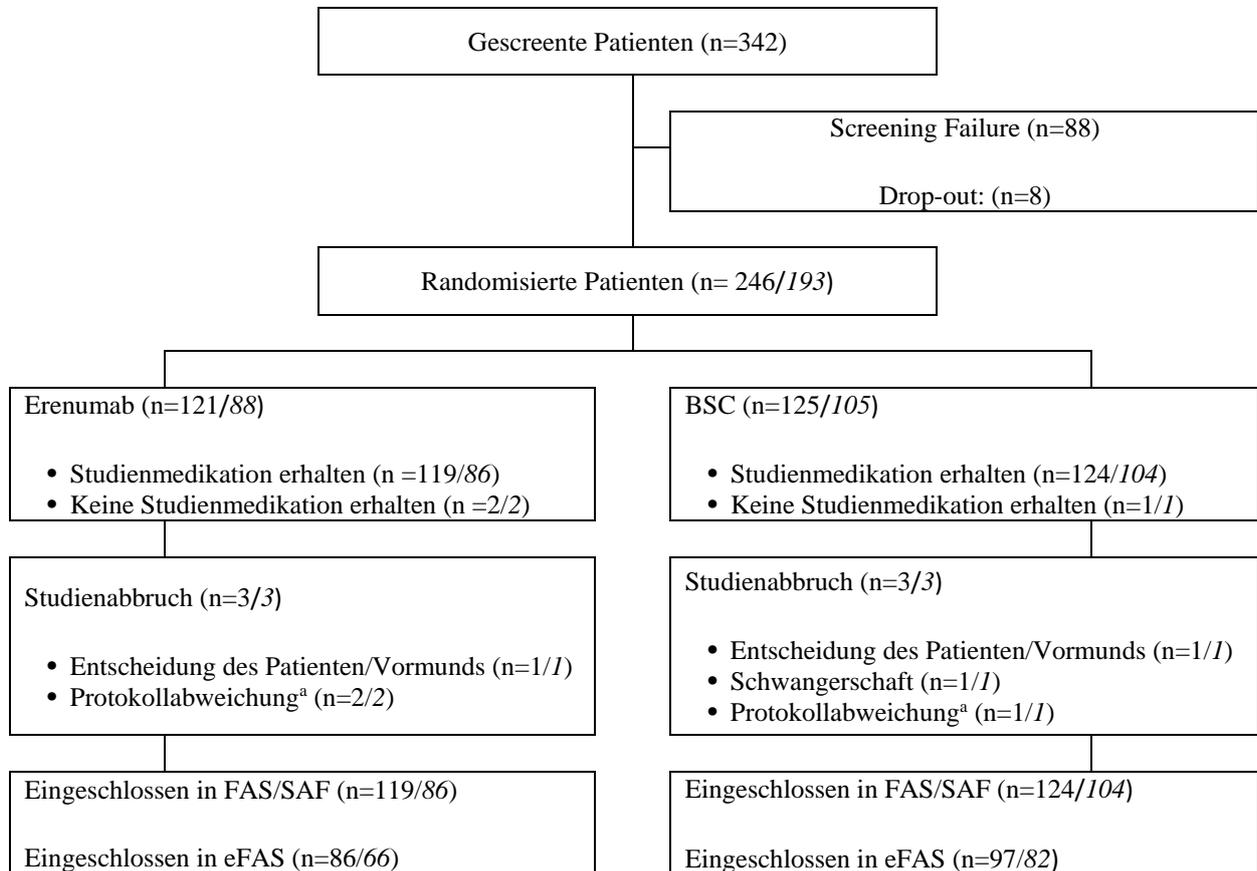
Der Einsatz nicht-pharmakologischer Migränetherapien blieb bei den Patienten der Population II während der doppelblinden Behandlungsphase genauso gering wie bei den Patienten der Population I: Lediglich 9 bzw. knapp 12 % der Patienten der Population II wandten solche Therapien an. Die Analyse zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Einsatzes von nicht-pharmakologischen Migränetherapien.

Zusammenfassung der Anwendung von begleitenden Migränetherapien

Während der doppelblinden Behandlungsphase war die Häufigkeit des Einsatzes begleitender Migränetherapien zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Dieses Ergebnis ist konsistent zwischen den beiden betrachteten Populationen. Mit den begleitenden Migränetherapien wird das Verständnis des G-BA hinsichtlich BSC im Sinne einer „bestmöglichen, patienten-individuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität“ umgesetzt.

Patientenfluss in der LIBERTY-Studie

In Abbildung 2 ist das Flussdiagramm der Patienten in der LIBERTY-Studie für die Population I, die der Gesamtstudienpopulation entspricht, dargestellt. Ab Randomisierung sind Angaben zu Population II zusätzlich kursiv gedruckt angegeben.



a: Die Patienten mit Protokollabweichung entsprechen den Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben.

b: BSC: Best-Supportive-Care, FAS: Full Analysis Set, SAF: Safety-Set, eFAS: Patienten des FAS, die gegenwärtig in einem Arbeitsverhältnis stehen.

Abbildung 2: Flussdiagramm der Patienten in der LIBERTY-Studie (Population I und II)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Bei der LIBERTY-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign bei Patienten mit 4 bis 14 Migränetagen pro Monat, die bereits auf mindestens zwei Prophylaktika nicht angesprochen, diese nicht vertragen haben oder dafür

nicht geeignet waren und zusätzlich auf Valproinsäure versagt haben oder dafür nicht geeignet waren. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat). Ziel der Studie war es, die Überlegenheit von Erenumab im Vergleich zu Best-Supportive-Care auf Basis des primären Endpunkts, der 50 %igen Reduktion der Migränetage/Monat in Monat 3 gegenüber Baseline, zu zeigen.

In der doppelblinden Behandlungsphase erhielten die Patienten im Erenumab-Arm 140 mg subkutan injiziertes Erenumab alle 4 Wochen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den in die LIBERTY-Studie eingeschlossenen Patienten handelt es sich um ein hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung typisches Kollektiv für die deutsche Migränepopulation (13). Im Folgenden wurden diese Angaben aus der LIBERTY-Studie den entsprechenden Parametern aus verschiedenen Datenerhebungen bei Migränepatienten aus dem deutschen und europäischen Versorgungskontext gegenübergestellt. Tabelle 4-27 zeigt eine entsprechende Übersicht dazu.

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

Tabelle 4-27: Patientencharakteristika in der LIBERTY-Studie im Vergleich zu Daten aus dem Versorgungsalltag

	LIBERTY (31)	BARMER- Arztreport 2017 (36)	GKV- Abrechnungsdaten (37)	NHWS (38)	MyMigraineVoice (39)
Datenerhebung	RCT	Krankenkassen- Abrechnungsdaten	Krankenkassen- Abrechnungsdaten	Online Patientenbefragung	Online Patientenbefragung
Patientenzahl	246	3.674.055	122.823	218	6156 (Europa) / 398 (Deutschland)
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit 4-14 Migränetagen/ Monat mit Versagen auf 2-4 prophylaktische Migränetherapeu- tika	Prävalente Migränepatienten im Jahr 2015	Prävalente Migränepatienten in der betrachteten Stichprobe im Jahr 2017	Diagnostizierte Migränepatienten mit mind. 4 Migränetagen/ Monat	Diagnostizierte Patienten, die zu 90 % eine vorherige prophylaktische Migränetherapie erhalten hatten und von denen 80 % mindestens ein Therapieversagen hatten
Land	Europa + Australien (27 % aus Deutschland)	Deutschland	Deutschland	Europa (27 % aus Deutschland)	Europa / Deutschland
Durchschnittliches Alter (Jahre)	44	Frauen: Zweigipflige Verteilung mit maximaler Diagnosehäufigkeit	50	43	Europa:

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

		<p>im 20.-24. Lebensjahr sowie um das 50. Lebensjahr und Plateau zwischen dem 24. – 50. Lebensjahr</p> <p>Männer: Maximum der Diagnosehäufigkeit um das 20. Lebensjahr</p>			<p>Frauen: 41, Männer: 43</p> <p>Deutschland:</p> <p>Frauen: 44, Männer: 45</p>
Anteil weiblicher Patienten	80 – 85 %	Verhältnis Frauen zu Männern: 3,2 zu 1	79%	79 %	79 % / 67 %

Sowohl in Bezug auf das Alter als auch auf die Geschlechtsverteilung liegen die Werte der LIBERTY-Studie im Rahmen der Daten im Versorgungsalltag. Zudem bestätigen auch Werte von 73-80 % in epidemiologischen Arbeiten zu Migräne in Deutschland den in der LIBERTY-Studie beobachteten Frauenanteil (13, 40, 41).

Die LIBERTY-Studie wurde primär in europäischen Zentren durchgeführt, ein bedeutsamer Anteil der Patienten stammt aus deutschen Zentren (rund 27 % der Patienten über beide Behandlungsgruppen: AMG334 23 %, BSC 31 %). Zudem entspricht die Behandlung der Migräne in der LIBERTY-Studie den Empfehlungen der deutschen S1-Leitlinie sowie der European Federation of Neurological Societies (13, 42): die eingeschlossenen Patienten wurden zuvor mit den in der deutschen und europäischen Leitlinien empfohlenen Prophylaktika behandelt und erhielten im Studienverlauf als bedarfsgerechte Hintergrundtherapie die empfohlenen Akutmedikamente sowie die in der Leitlinie der DMKG empfohlenen nicht-medikamentösen Interventionen (35). Somit bildet die Behandlung der Patienten der LIBERTY-Studie die deutsche Versorgungsrealität ab.

Insgesamt stellt die untersuchte Population bezüglich ihrer Baseline-Charakteristika ein schwer betroffenes Teilkollektiv innerhalb der erkrankten Population in Deutschland dar.

Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Faktoren lassen sich die Ergebnisse der LIBERTY-Studie in der Gesamtschau auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LIBERTY	Ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte und die Studienbehandlung wurde für Patient und Behandler vollständig verblindet durchgeführt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Gesamtmortalität	Migränetage /Monat	Migräneattacken /Monat	Tage mit migränespezifischer Akutmedikation /Monat	HIT-6	MPFID	EQ-5D-5L (VAS)
LIBERTY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten	Sicherheit und Verträglichkeit		
	WPAI-Headache	UE (nach SOC/PT)	SUE	UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
LIBERTY	Ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität (Todesfälle)

Studie	Operationalisierung
LIBERTY	<p>Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben. Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. (S)UE wurden mit MedDRA kodiert. (S)UE wurden auf Basis des SAF analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden zu Monat 3 analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von Todesfällen

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität (Todesfälle) wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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

In der LIBERTY-Studie traten keine Todesfälle auf, weder unter Erenumab noch unter BSC.

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

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der LIBERTY-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliegen.

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

4.3.1.3.1.2 Migränetage/Monat – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Migränetage/Monat“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY	<p>Ein Migränetag ist als ein Kalendertag definiert, an dem der Patient unter Migränekopfschmerzen (diagnostiziert anhand der ICHD-3-Kriterien, (11)) leidet. Bei Einnahme einer migränespezifischen Medikation (in der LIBERTY kamen hier ausschließlich Triptane zum Einsatz) während einer Aura oder zur Behandlung der Kopfschmerzen wird dieser Tag als Migränetag gezählt – unabhängig von Dauer und Art der Schmerzen oder begleitenden Symptome. Als Migränetage/Monat werden die Migränetage, die zwischen zwei Dosen Studienmedikation auftreten, gezählt.</p> <p>Die Anzahl der monatlichen Migränetage drückt die Krankheitslast der Patienten aus. Die Responderraten beschreiben den Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion der Migränetage/Monat (mindestens 50 %, 75 % oder 100 %) aus.</p> <p>Die Erhebung der Migränetage erfolgt durch den Patienten mit Hilfe eines elektronischen Migränetagebuchs. Für eine bessere Compliance sollen die Informationen jeden Tag zur selben Zeit von dem Patienten dokumentiert werden. Rückwirkende Einträge für einen Zeitraum älter als zwei Tage werden nicht erlaubt und als fehlende Daten gewertet. Zur Beschreibung eines Migränetages werden folgende Informationen erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum und Uhrzeit, wann die Kopfschmerzen begannen • Datum und Uhrzeit, wann die Kopfschmerzen aufhörten • Stärkste Schmerzintensität pro Attacke • Schmerzcharakteristika (z. B. einseitig, pochend, verstärkt sich bei Anstrengung oder körperlicher Aktivität) • Symptome (z. B. Aura, Übelkeit, Erbrechen, Photophobie, Phonophobie) • Anwendung von Akutmedikation (Name des Schmerzmittels, Datum und Dosis, Anzahl der Einnahmen pro Datum, Anzahl der eingenommenen Einheiten) <p>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat zu Monat 3: Differenz der mittleren Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat zwischen Baseline und Monat 3. • Anzahl Migränetage/Monat 50%/75%/100% Responder: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 %, 75 % bzw. 100 % am Studienende gegenüber Baseline. • Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat zu Monat 3 pro Responderkategorie

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkte „Migränetage/Monat“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Migränetage/Monat wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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

Für den Endpunkt „Migränetage/Monat“ zeigt die Analyse durchgehend konsistente Ergebnisse für beide betrachtete Populationen jeweils über die unterschiedlichen Operationalisierungen hinweg. Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zum Endpunkt Migränetage/Monat getrennt nach den einzelnen Operationalisierungen pro Population dargestellt.

Population I

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Migränetage/Monat				
N'	119	124		
Mittelwert zu Baseline (SD)	9,23 (2,39)	9,26 (2,64)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-1,76 (0,44)	-0,15 (0,41)	-1,61 [-2,70; -0,52]	0,004 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 FAS Population I				
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-6-1-1				

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung litten die Patienten beider Behandlungsarme der Population I unter mehr als neun Migränetagen/Monat, was einer hohen Krankheitslast entspricht. Unter der Behandlung mit Erenumab reduzierte sich die Anzahl der durchschnittlichen Migränetage/Monat um ca. 1,6 Tage mehr als unter einer Behandlung mit BSC. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant und entspricht einer stärkeren Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere unter Erenumab.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die 50 %-Responderrate zum Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Migränetage/Monat \geq 50%					
Anzahl der Patienten (n(%))	36 (30,25)	17 (13,71)	2,73 [1,43; 5,19] 0,002 *	2,21 [1,31; 3,71] 0,003 *	0,17 [0,06; 0,27] 0,002 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-6-1-2					

Der Anteil an Patienten mit einer 50 %igen Response auf die Behandlung (entspricht einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 %) ist unter Erenumab mehr als doppelt so hoch wie unter BSC. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die 75 %-Responderrate zum Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Migränetage/Monat \geq 75%					
Anzahl der Patienten (n(%))	14 (11,76)	5 (4,03)	3,16 [1,11; 9,01] 0,025 *	2,92 [1,08; 7,85] 0,034 *	0,08 [0,01; 0,14] 0,025 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-6-1-3					

Die Analyse der 75 %-Responderrate (entspricht einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 75 %) zeigt sogar einen knapp 3-mal so hohen Anteil an Respondern unter Erenumab als unter einer Behandlung mit BSC. Die Effektschätzer weisen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die 100 %-Responderrate zum Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Migränetage/Monat = 100%					
Anzahl der Patienten (n(%))	7 (5,88)	0 (0,00)	-	15,63 ^a [0,90; 270,59] 0,059	0,06 [0,02; 0,10] 0,006 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05 a: Kontinuitätskorrektur für Nullzellen (10) Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-6-1-4					

Eine komplette Freiheit von Migränesymptomen erreichten im beobachteten Zeitraum sieben Patienten unter Erenumab im Vergleich zu keinem Patienten unter BSC. Beim Auftreten sogenannter Nullzellen (keine Ereignisse in einer der Gruppen aufgetreten) wurde gemäß dem IQWiG Methodenpapier (10) eine Kontinuitätskorrektur durchgeführt, um das Relative Risiko berechnen zu können. Das kontinuiertskorrigierte Relative Risiko zeigt einen außerordentlich hohen Wert im Punktschätzer. Dieser ist zwar durch das sehr breite Konfidenzintervall mit hoher Unsicherheit behaftet, deutet jedoch auf eine Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf vollständige Symptomfreiheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hin.

Population II

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Migränetage/Monat				
N'	86	104		
Mittelwert zu Baseline (SD)	9,07 (2,26)	9,11 (2,52)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-1,56 (0,53)	-0,05 (0,43)	-1,51 [-2,73; -0,28]	0,016 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05 Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen(4), Tabelle II-6-1-1				

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung litten die Patienten beider Behandlungsarme der Population II genau wie die der Population I unter mehr als neun Migränetagen/Monat. Unter der Behandlung mit Erenumab reduzierte sich die Anzahl der durchschnittlichen Migränetage/Monat um ca. 1,5 Tage mehr als unter einer Behandlung mit BSC. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant und zwischen den beiden betrachteten Populationen vergleichbar stark ausgeprägt. Die hier beobachtete mittlere Differenz der Reduktion der Migränetage/Monat entspricht einer stärkeren Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere unter Erenumab.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die 50 %-Responderrate zum Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Migränetage/Monat \geq 50%					
Anzahl der Patienten (n(%))	26 (30,23)	14 (13,46)	2,78 [1,35; 5,75] 0,005 *	2,25 [1,25; 4,03] 0,007 *	0,17 [0,05; 0,28] 0,005 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-6-1-2					

Der Anteil an Patienten mit einer 50 %igen Response auf die Behandlung (entspricht einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 50 %) ist für Population II unter Erenumab ebenfalls mehr als doppelt so hoch wie unter BSC. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in beiden beobachteten Populationen gleich stark ausgeprägt ist.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die 75 %-Responderrate zum Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Migränetage/Monat \geq 75%					
Anzahl der Patienten (n(%))	10 (11,63)	4 (3,85)	3,32 [1,02; 10,77] 0,035 *	3,02 [0,98; 9,30] 0,054	0,08 [0,00; 0,15] 0,048 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-6-1-3					

Die Analyse der 75 %-Responderrate (entspricht einer Reduktion der Migränetage/Monat um mindestens 75 %) zeigt sogar einen 3-mal so hohen Anteil an Respondern unter Erenumab als unter einer Behandlung mit BSC. Obwohl die Effektstärken in Population II genauso ausgeprägt sind wie in Population I, verfehlt hier das RR aufgrund der geringeren Patientenzahl die statistische Signifikanz. Die Effektschätzer OR und RD zeigen jedoch die statistisch signifikante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der Krankheitsschwere gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die 100 %-Responderrate zum Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Migränetage/Monat = 100%					
Anzahl der Patienten (n(%))	6 (6,98)	0 (0,00)	-	15,69 ^a [0,90; 274,62] 0,059	0,07 [0,02; 0,12] 0,011 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05 a: Kontinuitätskorrektur für Nullzellen (10) Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-6-1-4					

Eine komplette Freiheit von Migränesymptomen erreichten im beobachteten Zeitraum sechs Patienten unter Erenumab im Vergleich zu keinem Patienten unter BSC. Damit liegt ein Gruppenunterschied von ähnlicher Größenordnung wie in Population I vor. Auch für Population II zeigt das kontinuieritätskorrigierte Relative Risiko mit gleich hoher Effektstärke wie für Population I eine Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf vollständige Symptomfreiheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Migränetage/Monat“

Bei vergleichbarem Baseline-Wert von etwas über neun Migränetagen/Monat zeigen die Analysen für beide betrachtete Populationen konsistent eine signifikant stärkere Verbesserung im Endpunkt Migränetage/Monat unter Erenumab im Vergleich zu BSC.

In beiden Populationen war Erenumab der Behandlung mit BSC hinsichtlich der mittleren Differenz zwischen Baseline und Ende der doppelblinden Behandlungsphase statistisch signifikant überlegen. Insbesondere erreichten die Patienten beider Populationen unter Erenumab doppelt so häufig eine 50 %ige und ca. 3-mal so häufig eine 75 %ige Reduktion der monatlichen Migränetage wie unter BSC. Eine 100 %-Response, die einer vollständigen Symptomfreiheit entspricht, erreichte in beiden Populationen kein Patient unter BSC, aber sieben (Population I) bzw. sechs (Population II) Patienten unter Erenumab. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich in beiden Populationen für die 50 %-Response und in Population I für die 75 %-Response. Ebenfalls konsistent in beiden Populationen deutet der

außerordentlich hohe Punktschätzer für das Relative Risiko hinsichtlich der 100 %-Response auf eine Überlegenheit von Erenumab hin. Tabelle 4-43 zeigt eine Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der Response-Analysen.

Tabelle 4-42: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse zum Response-Endpunkt „Migränetage/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LIBERTY		Erenumab vs. BSC	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Migränetage/Monat 50 %-Response	Population I	RR = 2,21 [1,31; 3,71]	0,003
	Population II	RR = 2,25 [1,25; 4,03]	0,007
Migränetage/Monat 75 %-Response	Population I	RR = 2,92 [1,08; 7,85]	0,034
Response: RR > 1 steht für höhere Responderraten unter Erenumab			
Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-6-1-2, II-6-1-2, I-6-1-3			

Diese Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen eine klinisch relevante, signifikante Verringerung der Migränehäufigkeit unter Erenumab.

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

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der LIBERTY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliegen.

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

4.3.1.3.1.3 Migräneattacken/Monat – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts „Migräneattacken/Monat“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY	<p>Eine Migräneattacke ist definiert als eine Episode qualifizierter Migränekopfschmerzen oder alleiniger Aura, die die Anwendung migränespezifischer Akutmedikation nötig macht.</p> <p>Die folgenden Regeln werden angewendet, um lang andauernde Attacken von zwei unterschiedlichen Attacken zu unterscheiden oder um Attacken und Rückfälle voneinander abzugrenzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Migräneattacke, die von Schlaf oder zwischenzeitlicher Remission unterbrochen ist, aber innerhalb von 48 Stunden zurückkehrt, wird als eine Attacke gezählt und nicht als zwei unterschiedliche. • Eine erfolgreich mit Medikation behandelte Attacke, die innerhalb von 48 Stunden zurückkehrt, wird als eine Attacke betrachtet. • Eine Attacke, die länger als 48 Stunden anhält, wird als eine Attacke bewertet. <p>Als Migräneattacken/Monat werden die Migräneattacken, die zwischen zwei Dosen Studienmedikation auftreten, gezählt. Die Anzahl der monatlichen Migräneattacken drückt die Krankheitslast der Patienten aus. Die einzelnen Responderraten verdeutlichen den Anteil an Patienten mit einer Reduktion der Migräneattacken/Monat (mindestens 50 %, 75 % oder 100 %).</p> <p>Die Erhebung der Migräneattacken erfolgt durch den Patienten mit Hilfe eines elektronischen Migränetagebuchs. Für eine bessere Compliance sollen die Informationen jeden Tag zur selben Zeit von dem Patienten dokumentiert werden. Rückwirkende Einträge für einen Zeitraum älter als zwei Tage werden nicht erlaubt und als fehlende Daten gewertet.</p> <p>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Anzahl der Migräneattacken/Monat zu Monat 3: Differenz der mittleren Veränderung der Anzahl der Migräneattacken/Monat zwischen Baseline und Monat 3. • Anzahl Migräneattacken/Monat 50/75/100 Responder: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Migräneattacken/Monat um mindestens 50 %, 75 % bzw. 100 % am Studienende gegenüber Baseline.

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkte „Migräneattacken/Monat“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Migräneattacken/Monat wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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

Für den Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ zeigen die Analysen ebenfalls durchgehend konsistente Ergebnisse für beide betrachtete Populationen jeweils über die unterschiedlichen Operationalisierungen hinweg. Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zum Endpunkt Migräneattacken/Monat getrennt nach den einzelnen Operationalisierungen pro Population dargestellt.

Population I

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Migräneattacken/Monat				
N'	119	124		
Mittelwert zu Baseline (SD)	5,36 (1,22)	5,09 (1,39)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-1,10 (0,19)	-0,22 (0,18)	-0,88 [-1,36; -0,40]	<0,001 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 FAS Population I				
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-7-1-1				

Die Patienten der Population I berichteten an Baseline über durchschnittlich mehr als fünf Migräneattacken/Monat. Unter Erenumab verringerte sich die Attackenfrequenz im Mittel um eine Attacke und damit 5-mal so stark wie unter BSC. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant und entspricht einer stärkeren Verringerung der Attackenfrequenz unter Erenumab.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die 50 %-Responderrate zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Migräneattacken/Monat \geq 50%					
Anzahl der Patienten (n(%))	27 (22,69)	14 (11,29)	2,32 [1,15; 4,68] 0,018 *	2,01 [1,11; 3,64] 0,021 *	0,11 [0,02; 0,21] 0,017 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-7-1-2					

Der Anteil an Patienten mit einer 50 %igen Response auf die Behandlung ist unter Erenumab doppelt so hoch wie unter BSC. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die Verringerung der Attackenfrequenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die 75 %-Responderrate zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Migräneattacken/Monat \geq 75%					
Anzahl der Patienten (n(%))	11 (9,24)	3 (2,42)	4,17 [1,14; 15,19] 0,020 *	3,82 [1,09; 13,36] 0,036 *	0,07 [0,01; 0,13] 0,023 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-7-1-3					

Die Analyse der 75 %-Responderrate zeigt sogar einen knapp 4-mal so hohen Anteil an Respondern unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Die Effektschätzer weisen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die Verringerung der Attackenfrequenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die 100 –Responderrate zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Migräneattacken/Monat = 100%					
Anzahl der Patienten (n(%))	7 (5,88)	0 (0,00)	-	15,63 ^a [0,90; 270,59] 0,059	0,06 [0,02; 0,10] 0,006 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05 a: Kontinuitätskorrektur für Nullzellen (10) Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-7-1-4					

Eine komplette Freiheit von Migräneattacken erreichten im beobachteten Zeitraum sieben Patienten unter Erenumab im Vergleich zu keinem Patienten unter BSC. Beim Auftreten sogenannter Nullzellen (keine Ereignisse in einer der Gruppen aufgetreten) wurde (wie schon für den Endpunkt Migränetage/Monat beschrieben) gemäß dem IQWiG Methodenpapier (10) eine Kontinuitätskorrektur durchgeführt, um das Relative Risiko berechnen zu können.

Das kontinuieritätskorrigierte Relative Risiko zeigt einen außerordentlich hohen Wert im Punktschätzer. Dieser ist zwar durch das sehr breite Konfidenzintervall mit hoher Unsicherheit behaftet, deutet jedoch auf eine Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf vollständige Attackenfreiheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hin.

Population II

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Migräneattacken/Monat				
N'	86	104		
Mittelwert zu Baseline (SD)	5,42 (1,22)	5,05 (1,42)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-1,12 (0,22)	-0,29 (0,19)	-0,84 [-1,38; -0,29]	0,003 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05 Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-7-1-1				

Wie die Patienten der Population I berichtete auch die in Population II eingeschlossenen Patienten an Baseline über durchschnittlich mehr als fünf Migräneattacken/Monat. Unter Erenumab verringerte sich die Attackenfrequenz in dieser schwer betroffenen Migränepopulation monatlich um über eine Attacke und damit fast 4-mal so stark wie unter BSC. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zwischen den beiden betrachteten Populationen ähnlich stark ausgeprägt. Die hier beobachtete mittlere Differenz der Reduktion der Migräneattacken/Monat ist zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant und entspricht einer stärkeren Verringerung der Attackenfrequenz unter Erenumab.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die 50 –Responderrate zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Migräneattacken/Monat \geq 50%					
Anzahl der Patienten (n(%))	20 (23,26)	12 (11,54)	2,43 [1,10; 5,38] 0,026 *	2,02 [1,05; 3,88] 0,036 *	0,12 [0,01; 0,23] 0,034 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-7-1-2					

Der Anteil an Patienten mit einer 50 %igen Response auf die Behandlung (entspricht einer Reduktion der Migräneattacken/Monat um mindestens 50 %) ist für Population II unter Erenumab ebenfalls mehr als doppelt so hoch wie unter BSC. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die Verringerung der Attackenfrequenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in beiden betrachteten Populationen gleich stark ausgeprägt ist.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die 75 %-Responderrate zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Migräneattacken/Monat \geq 75%					
Anzahl der Patienten (n(%))	10 (11,63)	2 (1,92)	7,35 [1,57; 34,36] 0,004 *	6,05 [1,36; 26,86] 0,018 *	0,10 [0,02; 0,17] 0,009 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-7-1-3					

Die Analyse der 75 %-Responderrate zeigt einen 6-mal so hohen Anteil an Respondern unter Erenumab als unter einer Behandlung mit BSC. Hier sind die Effektstärken in Population II somit noch etwas stärker ausgeprägt als in Population I und verdeutlichen ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die Verringerung der Attackenfrequenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die 100 %-Responderrate zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion der Migräneattacken/Monat = 100%					
Anzahl der Patienten (n(%))	6 (6,98)	0 (0,00)	-	15,69 ^a [0,90; 274,62] 0,059	0,07 [0,02; 0,12] 0,011 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05 a: Kontinuitätskorrektur für Nullzellen (10) Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-7-1-4					

Eine komplette Freiheit von Migräneattacken erreichten im beobachteten Zeitraum sechs Patienten unter Erenumab im Vergleich zu keinem Patienten unter BSC. Damit liegt ein Gruppenunterschied von ähnlicher Größenordnung wie in Population I vor. Auch für Population II zeigt das kontinuieritätskorrigierte Relative Risiko mit gleich hoher Effektstärke wie für Population I eine Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf vollständige Attackenfreiheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“

Im Endpunkt Migräneattacken/Monat zeigen die Analysen für beide betrachtete Populationen konsistent eine signifikant stärkere Verbesserung unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Dabei wiesen die Patienten bei Baseline- über fünf Migräneattacken/Monat auf. Die Patienten beider Populationen erreichten unter Erenumab doppelt so häufig eine 50 %ige und 4-mal (Population I) bis 6-mal (Population II) so häufig eine 75 %ige Reduktion der monatlichen Migränetage wie unter BSC. Eine 100 %-Response, die einer vollständigen Attackenfreiheit entspricht, erreichte in beiden Populationen kein Patient unter BSC, aber sieben (Population I) bzw. sechs (Population II) Patienten unter Erenumab. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich in beiden Populationen für die 50 %- und 75 %-Response. Ebenfalls konsistent in beiden Populationen deutet der außerordentlich hohe Punktschätzer für das Relative Risiko hinsichtlich der 100 %-Response auf eine Überlegenheit von Erenumab hin. Auch hinsichtlich der mittleren Differenz zwischen Baseline und Ende der doppelblinden Behandlungsphase war Erenumab der Behandlung mit BSC statistisch signifikant überlegen.

Tabelle 4-54: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse zum Response-Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LIBERTY		Erenumab vs. BSC	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Migräneattacken/Monat 50 %-Response	Population I	RR = 2,01 [1,11; 3,64]	0,021
	Population II	RR = 2,02 [1,05; 3,88]	0,036
Migräneattacken/Monat 75 %-Response	Population I	RR = 3,82 [1,09; 13,36]	0,036
	Population II	RR = 6,05 [1,36; 26,86]	0,018
Response: RR > 1 steht für höhere Responderraten unter Erenumab			
Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-7-1-2, II-7-1-2, I-7-1-3, II-7-1-3			

Diese Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen eine klinisch relevante, für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und Verringerung der Symptomatik unter Erenumab.

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

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der LIBERTY-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliegen.

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

4.3.1.3.1.4 Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY	<p>In der Studie ist Migränemedikation als migränespezifische Akutmedikation definiert.</p> <p>Die Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat sind definiert als die Tage zwischen zwei Dosen Studienmedikation, an denen der Patient eine migränespezifische Akutmedikation benötigt.</p> <p>Die Dokumentation der Tage mit Migränemedikation erfolgt durch den Patienten mit Hilfe eines elektronischen Migränetagebuchs. Für eine bessere Compliance sollen die Informationen jeden Tag zur selben Zeit von dem Patienten dokumentiert werden. Rückwirkende Einträge für einen Zeitraum älter als zwei Tage werden nicht erlaubt und als fehlende Daten gewertet. Zur Beschreibung eines Tages mit Migränemedikation werden folgende Informationen erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anwendung von Akutmedikation (Name des Schmerzmittels, Datum und Dosis, Anzahl der Einnahmen pro Datum, Anzahl der eingenommenen Einheiten) <p>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat zu Monat 3: Differenz der mittleren Veränderung der Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat zwischen Baseline und Monat 3.

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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

Für den Endpunkt „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“ zeigt die Analyse konsistente Ergebnisse für beide betrachtete Populationen. Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zum Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat pro Population dargestellt.

Population I

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat				
N'	119	124		
Mittelwert zu Baseline (SD)	4,85 (2,96)	4,41 (2,83)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-1,26 (0,24)	0,48 (0,29)	-1,73 [-2,46; -1,01]	<0,001 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 FAS Population I				
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-8-1-1				

Im Durchschnitt benötigten die Patienten der Population I zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung an 4-5 Tagen im Monat migränespezifische Akutmedikation. Dies konnte unter Erenumab um 1,3 Tage/Monat verringert werden, während unter BSC die Häufigkeit des Gebrauchs von Akutmedikation im Studienzeitraum um fast einen halben Tag/Monat anstieg. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beträgt somit 1,7 Tage/Monat und ist statistisch signifikant.

Population II

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat				
N'	86	104		
Mittelwert zu Baseline (SD)	4,61 (2,92)	4,38 (2,76)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-1,18 (0,27)	0,32 (0,30)	-1,51 [-2,28; -0,74]	<0,001 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05 Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-8-1-1				

Wie in Population I benötigten auch die Patienten der Population II zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung an durchschnittlich 4-5 Tagen im Monat migränespezifische Akutmedikation. Dies konnte unter Erenumab um 1,2 Tage/Monat verringert werden, während unter BSC die Häufigkeit des Gebrauchs von Akutmedikation im Studienzeitraum leicht anstieg. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit 1,5 Tagen/Monat in Population II vergleichbar ausgeprägt wie in Population I (1,7 Tage/Monat) und ist statistisch signifikant.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“

Die Analysen zeigen konsistent für beide betrachtete Populationen, die im Mittel zu Baseline an 4-5 Tagen/Monat migränespezifische Akutmedikation einnahmen, eine signifikant stärkere Reduktion der Tage mit **migränespezifischer Akutmedikation/Monat** unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Aktiv prophylaktisch behandelte Patienten beider Populationen konnten am Ende der doppelblinden Behandlungsphase im Vergleich zur Baseline die Tage/Monat, an denen sie migränespezifische Akutmedikation benötigten, um durchschnittlich 1 Tag/Monat reduzieren, während sich unter BSC im Mittel eine leichte Zunahme des Medikamentengebrauchs in diesem Endpunkt zeigt.

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

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der LIBERTY-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliegen.

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

4.3.1.3.1.5 HIT-6 – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts „HIT-6“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY	<p>Der Headache Impact Test – 6 (HIT-6) ist ein von den Patienten selbst auszufüllender validierter kopfschmerzspezifischer Fragebogen zur Beschreibung der mit Kopfschmerzen verbundenen Beeinträchtigung der Patienten im vergangenen Monat und zur Erfassung klinischer Veränderungen über kurze Zeiträume. Der Fragebogen wird während der entsprechenden Studienvisiten mit Hilfe eines elektronischen Migränetagebuchs ausgefüllt und umfasst Fragen zu folgenden Häufigkeitsangaben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzintensität • Kopfschmerzen, die die täglichen Aktivitäten einschränken (z. B. Haushalt, Arbeit, Schule und soziale Aktivitäten) • Bedürfnis, sich aufgrund der Kopfschmerzen hinzulegen • Gefühl, aufgrund der Kopfschmerzen zu müde für die Arbeit oder tägliche Aktivitäten zu sein • Gereiztheit aufgrund von Kopfschmerzen • Konzentrationseinschränkungen aufgrund von Kopfschmerzen bei der Arbeit oder täglichen Aktivitäten <p>Pro Frage können die Antworten „nie“ (sechs Punkte), „selten“ (acht Punkte), „manchmal“ (zehn Punkte), „sehr oft“ (elf Punkte) und „immer“ (13 Punkte) vergeben werden. Diese Punkte werden zu einem Gesamtscore addiert, der von 36 bis 78 reicht. Der Gesamtscore wird in vier Kategorien unterteilt: wenig oder keine Beeinträchtigung (<49 Punkte), mäßige Beeinträchtigung (50-55 Punkte), wesentliche Beeinträchtigung (56-59 Punkte) und sehr starke Beeinträchtigung (60-78 Punkte) aufgrund der Kopfschmerzen. Der vergebene Score zwischen 36 und 78 korreliert mit der Anzahl der durch den Schmerz stark beeinträchtigten Tage (21).</p> <p>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des HIT-6 Scores zu Monat 3: Differenz der mittleren Veränderung des HIT-6 Scores von Baseline zu Monat 3. • Anzahl HIT-6 Responder: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im HIT-6 Score um mindestens fünf Punkte (s. auch 4.2.5.2).

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HIT-6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HIT-6 wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Die Rücklaufquote der HIT-6-Befragung am Ende der doppelblinden Behandlungsphase betrug für die Patienten der Population I und II in beiden Behandlungsarmen jeweils nahezu 100 % (siehe Tabelle 4-59).

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für den Endpunkt „HIT-6“ (Score und Responderanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen	
	A2301 (RAS)	BSC
HIT-6 – Population I	AMG334	BSC
N' randomisiert	121	125
Rücklaufquote (%)	118 (97,5)	124 (99,2)
HIT-6 – Population II		
N' randomisiert	88	105
Rücklaufquote (%)	86 (97,7)	104 (99,0)
a: Die Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus: Anzahl der Patienten in der Analyse / Anzahl Patienten, die in die Studie randomisiert wurden		

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

Für den Endpunkt „HIT-6“ zeigen sich durchgehend konsistente Ergebnisse für beide betrachtete Populationen jeweils über die unterschiedlichen Operationalisierungen hinweg. Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zum Endpunkt HIT-6 getrennt nach den einzelnen Operationalisierungen pro Population dargestellt.

Population I

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6“ Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Headache Impact Test Score				
N'	118	124		
Mittelwert zu Baseline (SD)	62,35 (4,09)	62,41 (5,14)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-5,34 (0,62)	-2,39 (0,52)	-2,95 [-4,49; -1,41]	<0,001 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 FAS Population I				
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-9-1-1				

Die Baseline-Werte der Population I bestätigen das Bild einer stark betroffenen Migränepopulation: In beiden Behandlungsgruppen begannen die Patienten die Studie mit einem mittleren HIT-6-Score von 62 Punkten, der einer sehr starken Beeinträchtigung aufgrund der Kopfschmerzen entspricht. Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zeigt sich im Mittel eine mehr als doppelt so hohe Reduktion des HIT-6-Scores unter Erenumab als unter einer Behandlung mit BSC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant und entspricht somit einer signifikant stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Erenumab.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „HIT-6“ (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion um ≥ 5 Punkte (Verbesserung) im HIT-6 Score					
Anzahl der Patienten (n(%))	55 (46,22)	33 (26,61)	2,37 [1,38; 4,05] 0,002 *	1,74 [1,22; 2,47] 0,002 *	0,20 [0,08; 0,31] 0,001 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-9-1-2					

Der Anteil an HIT-6-Respondern war unter Erenumab 1,7-mal so hoch wie unter BSC. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Relevant mehr Patienten unter Erenumab erfahren eine spürbare Linderung ihrer beeinträchtigten Lebensqualität.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „HIT-6“ (Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Zunahme um ≥ 5 Punkte (Verschlechterung) im HIT-6 Score					
Anzahl der Patienten (n(%))	4 (3,36)	12 (9,68)	0,32 [0,10; 1,04] 0,048 *	0,35 [0,12; 1,05] 0,060	-0,06 [-0,12; -0,00] 0,043 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-9-1-3					

Eine Verschlechterung im HIT-6-Score um mindestens fünf Punkte konnte dagegen bei nahezu 3-mal so vielen Patienten der Population I unter BSC als unter Erenumab beobachtet werden. Dieser ausgeprägte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beruht auf wenigen Patienten und erreichte hinsichtlich der Effektschätzer OR und RD statistische Signifikanz.

Population II

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6“ Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Headache Impact Test Score				
N'	86	104		
Mittelwert zu Baseline (SD)	62,52 (3,88)	62,22 (5,22)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-6,14 (0,71)	-2,54 (0,54)	-3,60 [-5,30; -1,90]	<0,001 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 FAS Population II				
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-9-1-1				

Die Baseline-Werte der Population II entsprechen denen der Population I. Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zeigt sich auch in der Population II eine mehr als doppelt so starke Reduktion des HIT-6-Scores unter Erenumab als unter einer Behandlung mit BSC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant und entspricht einer signifikant stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Erenumab.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „HIT-6“ (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Reduktion um ≥ 5 Punkte (Verbesserung) im HIT-6 Score					
Anzahl der Patienten (n(%))	44 (51,16)	28 (26,92)	2,92 [1,59; 5,38] 0,001 *	1,90 [1,30; 2,77] 0,001 *	0,24 [0,11; 0,38] <0,001 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-9-1-2					

Der Anteil an HIT-6-Respondern mit einer Verbesserung um mindestens fünf Punkte war unter Erenumab knapp doppelt so hoch wie unter BSC. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist somit in Population II noch ein wenig stärker ausgeprägt als in Population I. Die Effektschätzer zeigen auch hier eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Relevant mehr Patienten unter Erenumab erfahren eine spürbare Linderung der Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „HIT-6“ (Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Zunahme um ≥ 5 Punkte (Verschlechterung) im HIT-6 Score					
Anzahl der Patienten (n(%))	1 (1,16)	9 (8,65)	0,12 [0,02; 1,01] 0,023 *	0,13 [0,02; 1,04] 0,055	-0,07 [-0,13; -0,02] 0,012 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-9-1-3					

Eine Verschlechterung im HIT-6-Score um mindestens fünf Punkte konnte dagegen bei mehr als 7-mal so vielen Patienten der Population II (Population I: 3-mal so viele) unter BSC als unter Erenumab beobachtet werden. Dieser ausgeprägte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beruht auf nur sehr wenigen Patienten und erreichte hinsichtlich der Effektschätzer OR und RD statistische Signifikanz.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „HIT-6“

Für beide betrachtete Populationen zeigen die Analysen konsistent eine signifikant stärkere Verbesserung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen, gemessen mit dem HIT-6, unter Erenumab im Vergleich zu BSC in diesem schwer betroffenen Patientenkollektiv. Beide Populationen wiesen bei Baseline mit 62 Punkten eine sehr starke Beeinträchtigung der Lebensqualität in jeweils beiden Behandlungsarmen auf. Im Vergleich zu BSC erreichten mit Erenumab behandelte Patienten 1,7-mal (Population I) bis 2-mal (Population II) so häufig eine Verbesserung um mindestens fünf Punkte, was oberhalb der in der Literatur als klinisch relevant beschriebenen Schwelle liegt (5). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens fünf Punkte im HIT-6-Score trat hingegen in beiden Populationen deutlich häufiger (3-mal so häufig in Population I und 7-mal so häufig in Population II) unter BSC auf. Die hier beobachteten Unterschiede beruhen jeweils auf einer geringen Anzahl an Patienten, bei denen sich die Beeinträchtigung verstärkt hat. Der Effektschätzer für das RR ist nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich der mittleren Differenz

zwischen Baseline und Ende der doppelblinden Behandlungsphase war Erenumab der Behandlung mit BSC statistisch signifikant überlegen.

Diese Ergebnisse zeigen eine signifikante Linderung der sehr starken Beeinträchtigung aufgrund der Kopfschmerzen aus Sicht des Patienten und daher eine klinisch bedeutsame Verbesserung seiner gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Erenumab.

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

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der LIBERTY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliegen.

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

4.3.1.3.1.6 MPFID – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „MPFID“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY	<p>Der MPFID-Fragebogen ist ein von den Patienten selbst auszufüllendes, validiertes Instrument zur Messung der physischen Funktionsfähigkeit (22, 23). Er besteht aus den zwei Domänen „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ (7 Fragen) und „physische Beeinträchtigung“ (5 Fragen) sowie einer zusätzlichen eigenständigen übergeordneten Frage zur Beurteilung der Gesamtauswirkung der Migräne auf tägliche Aktivitäten. Die Patienten vergeben pro Frage eine Bewertung auf einer Fünf-Punkte-Skala, die bei einer Bewertung von Schwierigkeiten abgestuft ist von „ohne Schwierigkeiten“ bis „nicht dazu in der Lage“ und bei einer Bewertung von Häufigkeiten von „nie“ bis „immer“.</p> <p>Pro Bewertung werden Punkte von 1 bis 5 vergeben, wobei 5 die größte Beeinträchtigung widerspiegelt. Pro Domäne werden die Punkte der Fragen summiert und auf eine Skala, die von 0 bis 100 reicht, transponiert. Höhere Werte stehen auch hier für eine stärkere Beeinträchtigung durch die Migräne. Zusätzlich zu den beiden Gesamtscores pro Domäne gibt es einen Wert für die übergeordnete Frage. Die beiden Domänen des MPFID können zusätzlich zur Veränderung der Scores auch im Sinne einer patientenrelevanten Responderanalyse ausgewertet werden: Patienten, die in einer der beiden Domänen den Score um mindestens fünf Punkte verringern, werden hierbei als Responder betrachtet (24).</p> <p>Die Erhebung des MPFID erfolgt durch den Patienten mit Hilfe eines elektronischen Migränetagebuchs. Für eine bessere Compliance sollen die Informationen jeden Tag zur selben Zeit von dem Patienten dokumentiert werden. Rückwirkende Einträge für einen Zeitraum älter als zwei Tage werden nicht erlaubt und als fehlende Daten gewertet.</p> <p>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Domänen „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ bzw. „Physische Beeinträchtigung“ zu Monat 3: Differenz der mittleren Veränderung der Domänen „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ bzw. „Physische Beeinträchtigung“ von Baseline zu Monat 3. • Anzahl Responder Domänen „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ bzw. „Physische Beeinträchtigung“: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung in den Domänen „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ bzw. „Physische Beeinträchtigung“ um mindestens fünf Punkte. • Veränderung der übergeordneten Frage „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“ zu Monat 3: Differenz der mittleren Veränderung der übergeordneten Frage „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“ von Baseline zu Monat 3.

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MPFID“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MPFID wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Die Rücklaufquote der MPFID-Befragung am Ende der doppelblinden Behandlungsphase lag für die Patienten der Population I und II in beiden Behandlungsarmen jeweils nahe 100 % (siehe Tabelle 4-68).

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den Endpunkt MPFID aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen	
	A2301 (RAS)	BSC
MPFID – Population I		
N' randomisiert	121	125
Rücklaufquote (%)	119 (98,3)	124 (99,2)
MPFID – Population II		
N' randomisiert	88	105
Rücklaufquote (%)	86 (97,7)	104 (99,0)
a: Die Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus: Anzahl der Patienten in der Analyse / Anzahl Patienten, die in die Studie randomisiert wurden		

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

Für den Endpunkt „MPFID“ zeigen sich durchgehend konsistente Ergebnisse für beide betrachtete Populationen jeweils über die unterschiedlichen Operationalisierungen hinweg. Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zum Endpunkt MPFID getrennt nach den einzelnen Operationalisierungen pro Population dargestellt.

Population I

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“ Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“				
N'	119	124		
Mittelwert zu Baseline (SD)	14,20 (8,55)	14,12 (8,83)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-3,36 (0,83)	0,55 (0,81)	-3,91 [-6,12; -1,70]	0,001 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 FAS Population I				
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-12-1-1				

Die Analyse zeigt für Population I eine Reduktion in dieser MPFID-Domäne unter Erenumab, während der Wert unter BSC leicht ansteigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „MPFID“ (Verbesserung in der Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um ≥ 5 Punkte					
Anzahl der Patienten (n(%))	49 (41,18)	31 (25,00)	2,10 [1,21; 3,64] 0,008 *	1,65 [1,13; 2,39] 0,009 *	0,16 [0,05; 0,28] 0,007 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-12-1-2					

Für Population I ergibt sich in dieser Domäne ein 1,7-mal so hoher Anteil an MPFID-Respondern (Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um mindestens fünf Punkte) unter Erenumab als unter einer Behandlung mit BSC. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die körperliche Funktionsfähigkeit im Alltag und damit die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“-Domäne „Physische Beeinträchtigung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Domäne „Physische Beeinträchtigung“				
N'	119	124		
Mittelwert zu Baseline (SD)	12,91 (9,18)	12,98 (9,58)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-1,85 (0,84)	1,61 (0,80)	-3,46 [-5,70; -1,23]	0,003 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: $p < 0,05$ Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-12-1-3				

Die Analyse zeigt für Population I eine Reduktion in dieser MPFID-Domäne unter Erenumab, während der Wert unter BSC ansteigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „MPFID“ (Verbesserung in der Domäne „Physische Beeinträchtigung“ um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um ≥ 5 Punkte					
Anzahl der Patienten (n(%))	45 (37,82)	24 (19,35)	2,54 [1,42; 4,54] 0,002 *	1,95 [1,28; 2,99] 0,002 *	0,18 [0,07; 0,30] 0,001 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-12-1-4					

Der Anteil an MPFID-Respondern (Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um mindestens fünf Punkte) unter Erenumab war für Population I nahezu doppelt so hoch als unter einer Behandlung mit BSC. Die Effektschätzer zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die körperliche Funktionsfähigkeit im Alltag und damit die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“ übergeordnete Frage „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Übergeordnete Frage „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“				
N'	119	124		
Mittelwert zu Baseline (SD)	14,43 (8,44)	14,46 (8,82)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-2,94 (0,87)	0,82 (0,83)	-3,76 [-6,08; -1,44]	0,002 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05 Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-12-1-5				

Die Analyse zeigt eine Verringerung der Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten unter Erenumab, während der Wert unter BSC leicht ansteigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant.

Population II

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“ Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“				
N'	86	104		
Mittelwert zu Baseline (SD)	13,53 (8,13)	13,98 (8,85)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-3,17 (0,95)	0,58 (0,81)	-3,74 [-6,09; -1,39]	0,002 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05 Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-12-1-1				

Die Analyse zeigt für Population II eine vergleichbar ausgeprägte Reduktion wie für Population I in dieser MPFID-Domäne unter Erenumab, während der Wert unter BSC leicht ansteigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „MPFID“ (Verbesserung in der Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um ≥ 5 Punkte					
Anzahl der Patienten (n(%))	33 (38,37)	25 (24,04)	1,96 [1,05; 3,66] 0,035 *	1,60 [1,03; 2,46] 0,035 *	0,14 [0,01; 0,27] 0,033 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-12-1-2					

Der Anteil an MPFID-Respondern (Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um mindestens fünf Punkte) ist unter Erenumab für Population II 1,6-mal so hoch (Population I: 1,7-mal) als unter einer Behandlung mit BSC. Die Effektschätzer zeigen auch hier eine statistisch signifikante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die körperliche Funktionsfähigkeit im Alltag und damit die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“ Domäne „Physische Beeinträchtigung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Domäne „Physische Beeinträchtigung“				
N'	86	104		
Mittelwert zu Baseline (SD)	12,56 (9,30)	13,03 (9,61)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-2,05 (0,96)	1,63 (0,82)	-3,68 [-6,08; -1,28]	0,003 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: $p < 0,05$ Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-12-1-3				

Wie für Population I zeigt die Analyse für Population II eine Reduktion der physischen Beeinträchtigung unter Erenumab, während der Wert unter BSC fast um denselben Wert ansteigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Responderanalyse zum Endpunkt „MPFID“ (Verbesserung in der Domäne „Physische Beeinträchtigung“ um ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Häufigkeiten und Effektschätzer (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um ≥ 5 Punkte					
Anzahl der Patienten (n(%))	31 (36,05)	19 (18,27)	2,50 [1,29; 4,86] 0,006 *	1,97 [1,20; 3,24] 0,007 *	0,18 [0,05; 0,30] 0,006 *
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: $p < 0,05$ Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-12-1-4					

Der Anteil an MPFID-Respondern (Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um mindestens fünf Punkte) ist unter Erenumab doppelt so hoch wie unter einer Behandlung mit BSC. Dieser Befund ist wieder konsistent zwischen den beiden betrachteten Populationen. Die Effektschätzer zeigen somit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Erenumab im Hinblick auf die körperliche Funktionsfähigkeit im Alltag und damit die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“ übergeordnete Frage „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Übergeordnete Frage „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“				
N'	86	104		
Mittelwert zu Baseline (SD)	13,92 (8,37)	14,45 (8,96)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-2,73 (1,00)	1,01 (0,86)	-3,74 [-6,25; -1,24]	0,004 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 FAS Population II				
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-12-1-5				

Die Analyse zeigt wie auch schon für Population I eine Reduktion der Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten unter Erenumab, während der Wert unter BSC leicht ansteigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „MPFID“

Auch die Ergebnisse aus dem **MPFID** zeigen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität von Migränepatienten unter Behandlung mit Erenumab: Die Responderanalysen zeigen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Erenumab. So erreichten mit Erenumab behandelte Patienten beider Populationen signifikant häufiger eine Verbesserung um mindestens fünf Punkte hinsichtlich der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten (1,6- bis 1,7-mal so häufig) und der physischen Beeinträchtigung (doppelt so häufig in beiden Populationen).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der LIBERTY-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliegen.

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

4.3.1.3.1.7 EQ-5D-5L (VAS) – RCT

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D-5L (VAS)“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY	<p>Der EQ-5D-5L VAS ist ein validiertes nicht-krankheitsbezogenes Erhebungsinstrument zur selbstberichteten Lebensqualität eines Patienten. Der Fragebogen besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS). Über den visuellen VAS-Score bewertet der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglichster Gesundheitszustand).</p> <p>Der Fragebogen wird durch den Patienten mit Hilfe eines elektronischen Migränetagebuchs während der Studienvisiten vor den Studienuntersuchungen ausgefüllt.</p> <p>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores zu Monat 3: Differenz der mittleren Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores von Baseline zu Monat 3.

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

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

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-5L (VAS) wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Die Rücklaufquote der EQ-5D-5L (VAS)-Befragung am Ende der doppelblinden Behandlungsphase betrug für die Patienten der Population I und II in beiden Behandlungsarmen jeweils nahezu 100 % (siehe Tabelle 4-81).

Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für den Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen	
	A2301 (RAS)	BSC
EQ-5D-5L (VAS) – Population I		
N' randomisiert	121	125
Rücklaufquote (%)	118 (97,5)	124 (99,2)
EQ-5D-5L (VAS) – Population II		
N' randomisiert	88	105
Rücklaufquote (%)	86 (97,7)	104 (99,0)
a: Die Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus: Anzahl der Patienten in der Analyse / Anzahl Patienten, die in die Studie randomisiert wurden		

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

Für den Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“ zeigen sich konsistente Ergebnisse für beide betrachtete Populationen. Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zu diesem Endpunkt pro Population dargestellt.

Population I

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
EQ-5D-5L (VAS)				
N'	118	124		
Mittelwert zu Baseline (SD)	77,80 (18,43)	77,39 (19,63)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,86 (1,78)	1,89 (1,62)	0,97 [-3,75; 5,70]	0,685
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05 Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Baselinewert + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analysepopulation: A2301 FAS Population I Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-10-1-1				

Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zeigt sich für Population I kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderung des aktuellen Gesundheitszustands anhand der visuellen Analog-Skala des EQ-5D-5L.

Population II

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
EQ-5D-5L (VAS)				
N'	86	104		
Mittelwert zu Baseline (SD)	79,66 (16,80)	77,50 (19,92)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,12 (2,12)	0,76 (1,81)	1,35 [-4,18; 6,88]	0,630
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05 Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Baselinewert + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM) Analysepopulation: A2301 FAS Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-10-1-1				

Auch für Population II zeigt sich am Ende der doppelblinden Behandlungsphase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderung des aktuellen Gesundheitszustands anhand der visuellen Analog-Skala des EQ-5D-5L.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“

Die Analysen für beide betrachtete Populationen sind konsistent und zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der visuellen Analog-Skala des EQ-5D-5L.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der LIBERTY-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliegen.

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

4.3.1.3.1.8 WPAI-Headache – RCT

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts „WPAI-Headache“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY	<p>Der WPAI-Headache-Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Messung der Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten während der letzten sieben Tage. Der Fragebogen besteht aus sechs Fragen und kann an eine spezifische Erkrankung angepasst werden (28). Der kopfschmerzspezifische Fragebogen WPAI-Headache ermittelt die Auswirkungen der Kopfschmerzen auf die Fähigkeit zu arbeiten und die Alltagsaktivitäten zu bewältigen, einschließlich erbrachter Arbeitsstunden in den letzten sieben Tagen.</p> <p>Der Fragebogen wird durch den Patienten mit Hilfe eines elektronischen Migränetagebuchs während der Studienvisiten vor den Studienuntersuchungen ausgefüllt. Im Dossier werden die Subscores des WPAI-Headache als Prozent der Beeinträchtigung angegeben. Dabei stehen höhere Zahlen für eine größere Beeinträchtigung und geringere Produktivität (29).</p> <p>Folgende Subscores wurden ausgewertet und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus) - Differenz der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 3 • Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus) - Differenz der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 3 • Prozentsatz der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus + Präsentismus) - Differenz der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 3 • Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen - Differenz der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 3

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

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

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WPAI-Headache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt WPAI-Headache wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Die Rücklaufquote der WPAI-Headache-Befragung für die arbeitsbezogenen Subscores am Ende der doppelblinden Behandlungsphase betrug für die Patienten der Population I und II in beiden Behandlungsarmen jeweils über 85 % (siehe Tabelle 4-86). In der Berechnung wurden die Patienten aus dem RAS (alle randomisierten Patienten) berücksichtigt, die – entsprechend der hierfür relevanten Fragen des WPAI-Headache – zu Baseline in einem Arbeitsverhältnis standen (eRAS). Dies waren in der Population I 86 Patienten im Erenumab- und 97 Patienten im BSC-Arm, in der Population II waren es 66 Erenumab- und 82 BSC-Patienten.

Tabelle 4-86: Rücklaufquoten für den Endpunkt „WPAI-Headache“ für die arbeitsbezogenen Subscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppen		
A2301 (eRAS)	AMG334	BSC
WPAI-Headache – Population I		
N' randomisiert	93	98
Rücklaufquote (%)	81 (87,1)	90 (91,8)
WPAI-Headache – Population II		
N' randomisiert	70	83
Rücklaufquote (%)	61 (87,1)	75 (90,4)
a: Die Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus: Anzahl der Patienten in der Analyse / Anzahl Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens in einem Arbeitsverhältnis standen		

Die Rücklaufquote der WPAI-Headache-Befragung für den aktivitätsbezogenen Subscore am Ende der doppelblinden Behandlungsphase betrug für die Patienten der Population I und II in beiden Behandlungsarmen jeweils nahezu 100 % (siehe Tabelle 4-87).

Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für den Endpunkt „WPAI-Headache“ für den aktivitätsbezogenen Subscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsgruppen		
A2301 (FAS)	AMG334	BSC
WPAI-Headache – Population I		
N' randomisiert	121	125
Rücklaufquote (%)	117 (96,7)	124 (99,2)
WPAI-Headache – Population II		
N' randomisiert	88	105
Rücklaufquote (%)	86 (97,7)	104 (99,0)
a: Die Rücklaufquote in % entspricht dem Quotienten aus: Anzahl der Patienten in der Analyse / Anzahl Patienten, die in die Studie randomisiert wurden		

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

Für den Endpunkt „WPAI-Headache“ zeigen sich durchgehend konsistente Ergebnisse für beide betrachtete Populationen jeweils über die unterschiedlichen Operationalisierungen

hinweg. Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zu diesem Endpunkt getrennt nach den einzelnen Operationalisierungen pro Population dargestellt.

Population I

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (eFAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=86)	BSC (N=97)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus)				
N'	81	90		
Mittelwert zu Baseline (SD)	8,87 (13,55)	7,49 (14,29)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-2,92 (1,44)	1,19 (2,00)	-4,11 [-9,02; 0,80]	0,100
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Baselinewert + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 eFAS Population I				
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-11-1-1				

Zu Baseline berichteten die Patienten der Population I, dass sie 7,5-8,9 % der Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen verpassen würden (Absentismus). Das entspricht bei einer 40-Stunden-Woche einem wöchentlichen Verlust von 3-3,6 Arbeitsstunden und liegt eher im unteren Bereich der im Versorgungsalltag beobachteten Ausfallzeiten (38). Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zeigt die Analyse für Population I eine Reduktion des Prozentsatzes der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen unter Erenumab, während dieser Wert unter BSC ansteigt. Der Unterschied von 4 % der jeweils zugrunde liegenden Arbeitszeit zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (eFAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=86)	BSC (N=97)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus)				
N'	81	89		
Mittelwert zu Baseline (SD)	34,69 (23,62)	36,18 (24,19)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-12,03 (2,62)	-1,94 (2,97)	-10,09 [-17,84; -2,34]	0,011 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Baselinewert + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 eFAS Population I				
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-11-1-2				

Die Patienten der Population I waren zu Baseline während 35 % ihrer Arbeitszeit, was 14 Stunden pro Woche bei einer 40-Stunden-Woche entspricht, beeinträchtigt (Präsentismus). Dieser Ausgangswert stimmt im Durchschnitt mit dem Ausmaß an Beeinträchtigung überein, der auch im Versorgungsalltag bei Migränepatienten mit mindestens 4 Kopfschmerztage/Monat und überwiegend prophylaktischer Behandlung beobachtet wird (38). Diese Beeinträchtigung konnte im Erenumab-Arm auf unter ein Viertel der Arbeitszeit gesenkt werden, während sich im BSC-Arm nur eine marginale Verbesserung einstellte. Diese deutlich stärkere Reduktion des Prozentsatzes der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus + Präsentismus)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (eFAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=86)	BSC (N=97)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Prozentsatz der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus + Präsentismus)				
N'	81	89		
Mittelwert zu Baseline (SD)	40,65 (23,01)	39,20 (25,30)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-13,84 (2,75)	-2,41 (3,23)	-11,43 [-19,68; -3,18]	0,007 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Baselinewert + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 eFAS Population I				
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-11-1-3				

Die Patienten der Population I waren zu Baseline in 40 % ihrer Arbeitszeit beeinträchtigt bzw. verpassten Arbeitsstunden (Präsentismus und Absentismus). Dieser Ausgangswert stimmt im Durchschnitt mit dem Ausmaß an Beeinträchtigung überein, der auch im Versorgungsalltag bei Migränepatienten mit mindestens 4 Kopfschmerztage/Monat und überwiegend prophylaktischer Behandlung zu beobachten wird (38). Diese Beeinträchtigung konnte im Erenumab-Arm auf ca. ein Viertel der Arbeitszeit gesenkt werden, während sich im BSC-Arm nur eine marginale Verbesserung einstellte. Diese deutlich stärkere Reduktion des Prozentsatzes der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen				
N'	117	124		
Mittelwert zu Baseline (SD)	41,54 (24,02)	38,39 (22,90)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-6,84 (2,29)	0,89 (2,22)	-7,73 [-13,84; -1,62]	0,013 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Baselinewert + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 FAS Population I				
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-11-1-4				

Der Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung der Patienten der Population I betrug zu Baseline ca. 40 %. Diese starke Beeinträchtigung auch in der Freizeit verdeutlicht noch einmal den Schweregrad der Erkrankung dieser Patientenpopulation. Auch hier entspricht der Ausgangswert dem Ausmaß an Beeinträchtigung, der im Versorgungsaltag bei Migränepatienten mit mindestens 4 Kopfschmerztagen/Monat und überwiegend prophylaktischer Behandlung beobachtet wird (38). Im Erenumab-Arm konnte dieser Prozentsatz bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase um knapp 7 % reduziert werden, während er im BSC-Arm um knapp 1 % anstieg. Die stärkere Reduktion des Prozentsatzes der Aktivitätsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen im Erenumab-Arm versus BSC ist statistisch signifikant.

Population II

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (eFAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=66)	BSC (N=82)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus)				
N'	61	75		
Mittelwert zu Baseline (SD)	8,88 (14,29)	7,26 (14,89)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-2,68 (1,67)	1,21 (2,26)	-3,89 [-9,47; 1,69]	0,170
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Baselinewert + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 eFAS Population II				
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-11-1-1				

Zu Baseline berichteten die Patienten der Population II, dass sie – ähnlich wie Population I – 7,3-8,9 % der Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen verpassen würden (Absentismus). Das entspricht bei einer 40-Stunden-Woche einem wöchentlichen Verlust von 2,9-3,6 Stunden. Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zeigt die Analyse für Population II analog zur Analyse für Population I eine Reduktion des Prozentsatzes der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen unter Erenumab, während dieser Wert unter BSC ansteigt. Der Unterschied von 4 % der jeweils zugrunde liegenden Arbeitszeit zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (eFAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=66)	BSC (N=82)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus)				
N'	61	74		
Mittelwert zu Baseline (SD)	36,23 (24,09)	33,65 (24,08)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-11,00 (3,10)	-2,11 (3,18)	-8,88 [-17,50; -0,27]	0,043 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Baselinewert + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 eFAS Population II				
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-11-1-2				

Die Patienten der Population II waren wie die Patienten der Population I zu Baseline in mehr als einem Drittel ihrer Arbeitszeit beeinträchtigt (Präsentismus). Diese Beeinträchtigung konnte im Erenumab-Arm auf ca. ein Viertel der Arbeitszeit gesenkt werden, während sich im BSC-Arm nur eine marginale Verbesserung einstellte. Diese Veränderung während der Studie war in Population I und II gleich stark ausgeprägt: Die im Erenumab-Arm deutlich stärkere Reduktion des Prozentsatzes der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen im Vergleich zu BSC ist jeweils statistisch signifikant.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus + Präsentismus)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (eFAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=66)	BSC (N=82)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Prozentsatz der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus + Präsentismus)				
N'	61	74		
Mittelwert zu Baseline (SD)	42,24 (22,81)	36,26 (25,64)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-12,61 (3,18)	-1,96 (3,50)	-10,65 [-19,79; -1,51]	0,023 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Baselinewert + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 eFAS Population II				
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-11-1-3				

Die Patienten der Population II waren wie die Patienten der Population I zu Baseline in 40 % ihrer Arbeitszeit beeinträchtigt bzw. verpassten Arbeitsstunden (Präsentismus und Absentismus). Diese Beeinträchtigung konnte im Erenumab-Arm auf ca. 30 % der Arbeitszeit (Population I ca. 25 %) gesenkt werden, während sich im BSC-Arm nur eine marginale Verbesserung einstellte. Die unter Erenumab deutlich stärkere Reduktion des Prozentsatzes der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen im Vergleich zu BSC ist statistisch signifikant.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ Subscore „Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – Mittelwertdifferenz (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (FAS)	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen				
N'	85	104		
Mittelwert zu Baseline (SD)	42,35 (23,84)	37,12 (22,63)		
Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-7,65 (2,71)	0,08 (2,38)	-7,74 [-14,55; -0,93]	0,026 *
N': Anzahl der Patienten in der Analyse, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler *: p < 0,05				
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Baselinewert + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline				
Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)				
Analysepopulation: A2301 FAS Population II				
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-11-1-4				

Der Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung der Patienten der Population II betrug wie bei den Patienten der Population I zu Baseline ca. 40 %. Im Erenumab-Arm konnte dieser Prozentsatz bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase um knapp 8 % (Population I: knapp 7 %) der zugrunde liegenden Freizeit reduziert werden, während er im BSC-Arm um 0,1 % (Population I: knapp 1 %) anstieg. Diese deutlich stärkere Reduktion des Prozentsatzes der Aktivitätsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen im Erenumab-Arm versus BSC ist statistisch signifikant.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „WPAI-Headache“

Der signifikant positive Effekt von Erenumab auf die Lebensqualität von Migränepatienten wird von den Ergebnissen aus dem WPAI-Headache unterstützt: Für beide betrachtete Populationen zeigen die Analysen konsistent eine signifikant stärkere Verbesserung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Freizeitaktivitäten durch Kopfschmerzen unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist für beide Populationen statistisch signifikant. Auch hinsichtlich der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung (Präsentismus und Absentismus) aufgrund von Kopfschmerzen zeigt die Analyse für beide Populationen statistisch signifikante Vorteile für Erenumab gegenüber BSC.

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

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der LIBERTY-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliegen.

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

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit beinhalteten die Erfassung aller unerwünschten Ereignisse (UE). Das Auftreten von UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden mit MedDRA kodiert. UE wurden auf Basis des SAF analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen.</p> <p>Folgende UE wurden zu Monat 3 analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz unerwünschter Ereignisse • Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle (High Level Term) • Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach primärer SOC und PT

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

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

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zeigt die Analyse konsistente Ergebnisse für beide betrachtete Populationen. Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zu diesem Endpunkt pro Population dargestellt.

Population I

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Jegliche unerwünschte Ereignisse unter Behandlung					
Anzahl der Patienten (n(%))	71 (59,66)	72 (58,06)	1,07 [0,64; 1,78] 0,800	1,03 [0,83; 1,27] 0,800	0,02 [-0,11; 0,14] 0,800
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05					
Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test					
Analysepopulation: A2301 SAF Population I					
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-13-1-1					

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der doppelblinden Behandlungsphase unterscheiden sich für Population I nicht zwischen Erenumab und BSC.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach primärer Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) für Population I – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (SAF) SOC PT/High Level Term ¹	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119) n (%)	BSC (N=124) n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anzahl der Patienten					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (25,21)	33 (26,61)	0,93 [0,52; 1,65] 0,803	0,95 [0,62; 1,45] 0,803	-0,01 [-0,12; 0,10] 0,803
Nasopharyngitis	9 (7,56)	18 (14,52)	0,48 [0,21; 1,12] 0,085	0,52 [0,24; 1,11] 0,093	-0,07 [-0,15; 0,01] 0,081
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (18,49)	18 (14,52)	1,34 [0,68; 2,64] 0,404	1,27 [0,72; 2,25] 0,406	0,04 [-0,05; 0,13] 0,404

A2301 (SAF) SOC PT/High Level Term ¹	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119) n (%)	BSC (N=124) n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Schmerzen an der Injektionsstelle	7 (5,88)	7 (5,65)	1,04 [0,36; 3,07] 0,937	1,04 [0,38; 2,88] 0,937	0,00 [-0,06; 0,06] 0,937
Reaktionen an der Injektionsstelle	13 (10,92)	13 (10,48)	1,05 [0,46; 2,36] 0,912	1,04 [0,50; 2,15] 0,912	0,00 [-0,07; 0,08] 0,912
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	16 (13,45)	19 (15,32)	0,86 [0,42; 1,76] 0,677	0,88 [0,47; 1,62] 0,677	-0,02 [-0,11; 0,07] 0,677
Erkrankungen des Nervensystems	11 (9,24)	9 (7,26)	1,30 [0,52; 3,26] 0,573	1,27 [0,55; 2,96] 0,575	0,02 [-0,05; 0,09] 0,574
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (9,24)	9 (7,26)	1,30 [0,52; 3,26] 0,573	1,27 [0,55; 2,96] 0,575	0,02 [-0,05; 0,09] 0,574
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (8,40)	10 (8,06)	1,05 [0,42; 2,61] 0,923	1,04 [0,45; 2,41] 0,923	0,00 [-0,07; 0,07] 0,923
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (4,20)	7 (5,65)	0,73 [0,23; 2,38] 0,604	0,74 [0,24; 2,28] 0,605	-0,01 [-0,07; 0,04] 0,602
Psychiatrische Erkrankungen	7 (5,88)	5 (4,03)	1,49 [0,46; 4,82] 0,506	1,46 [0,48; 4,47] 0,509	0,02 [-0,04; 0,07] 0,507
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (4,20)	3 (2,42)	1,77 [0,41; 7,57] 0,436	1,74 [0,42; 7,11] 0,443	0,02 [-0,03; 0,06] 0,438
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (3,36)	0 (0,00)	-	9,38 ^a [0,51; 172,26] 0,132	0,03 [0,00; 0,07] 0,042 *
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (3,36)	4 (3,23)	1,04 [0,25; 4,27] 0,953	1,04 [0,27; 4,07] 0,953	0,00 [-0,04; 0,05] 0,953
Endokrine Erkrankungen	1 (0,84)	3 (2,42)	0,34 [0,04; 3,33] 0,334	0,35 [0,04; 3,29] 0,357	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,328
Augenerkrankungen	3 (2,52)	2 (1,61)	1,58 [0,26; 9,61] 0,618	1,56 [0,27; 9,19] 0,621	0,01 [-0,03; 0,04] 0,620
Gefäßerkrankungen	3 (2,52)	2 (1,61)	1,58 [0,26; 9,61] 0,618	1,56 [0,27; 9,19] 0,621	0,01 [-0,03; 0,04] 0,620

A2301 (SAF) SOC PT/High Level Term ¹	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119) n (%)	BSC (N=124) n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,68)	0 (0,00)	-	5,21 ^a [0,25; 107,37] 0,285	0,02 [-0,01; 0,04] 0,154
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,84)	2 (1,61)	0,52 [0,05; 5,78] 0,586	0,52 [0,05; 5,67] 0,592	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,583
Untersuchungen	1 (0,84)	2 (1,61)	0,52 [0,05; 5,78] 0,586	0,52 [0,05; 5,67] 0,592	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,583
Herzkrankungen	1 (0,84)	1 (0,81)	1,04 [0,06; 16,86] 0,977	1,04 [0,07; 16,47] 0,977	0,00 [-0,02; 0,02] 0,977
Angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (0,84)	0 (0,00)	-	3,13 ^a [0,13; 75,96] 0,484	0,01 [-0,01; 0,02] 0,315
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,00)	1 (0,81)	-	0,35 ^a [0,01; 8,44] 0,516	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,315
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0 (0,00)	1 (0,81)	-	0,35 ^a [0,01; 8,44] 0,516	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,315
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05 1: nur bei n ≥ 10 angegeben (bezogen auf Analysepopulation) a: Kontinuitätskorrektur für Nullzellen (10) Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test Analysepopulation: A2301 SAF Population I Übersetzung der SOC und PT erfolgte mit dem MedDRA Web-Based Browser Updated: January 2016 Version 2.0 Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-13-1-2					

In der Analyse nach primärer SOC und PT sowie hinsichtlich der Reaktionen an der Injektionsstelle zeigen sich für Population I ebenfalls keine Unterschiede zwischen Erenumab und BSC.

Population II

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Jegliche unerwünschte Ereignisse unter Behandlung					
Anzahl der Patienten (n(%))	52 (60,47)	61 (58,65)	1,08 [0,60; 1,93] 0,800	1,03 [0,81; 1,30] 0,800	0,02 [-0,12; 0,16] 0,800
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05 Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test Analysepopulation: A2301 SAF Population II Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-13-1-1					

Auch für die Population II zeigt die Analyse keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der doppelblinden Behandlungsphase zwischen Erenumab und BSC.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach primärer Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (preferred term, PT) falls $n \geq 10$ für Population II – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (SAF) SOC PT/High Level Term ¹	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86) n (%)	BSC (N=104) n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Anzahl der Patienten					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (22,09)	27 (25,96)	0,81 [0,41; 1,58] 0,536	0,85 [0,51; 1,42] 0,537	-0,04 [-0,16; 0,08] 0,533
Nasopharyngitis	7 (8,14)	14 (13,46)	0,57 [0,22; 1,48] 0,244	0,60 [0,26; 1,43] 0,252	-0,05 [-0,14; 0,03] 0,233
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (18,60)	16 (15,38)	1,26 [0,59; 2,69] 0,555	1,21 [0,64; 2,27] 0,555	0,03 [-0,08; 0,14] 0,557
Schmerzen an der Injektionsstelle	4 (4,65)	6 (5,77)	0,80 [0,22; 2,92] 0,731	0,81 [0,24; 2,77] 0,732	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,729
Reaktionen an der Injektionsstelle	9 (10,47)	11 (10,58)	0,99 [0,39; 2,51] 0,980	0,99 [0,43; 2,28] 0,980	-0,00 [-0,09; 0,09] 0,980
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	16 (18,60)	16 (15,38)	1,26 [0,59; 2,69] 0,555	1,21 [0,64; 2,27] 0,555	0,03 [-0,08; 0,14] 0,557
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (9,30)	9 (8,65)	1,08 [0,40; 2,94] 0,876	1,07 [0,43; 2,67] 0,876	0,01 [-0,08; 0,09] 0,876
Erkrankungen des Nervensystems	9 (10,47)	8 (7,69)	1,40 [0,52; 3,81] 0,505	1,36 [0,55; 3,37] 0,507	0,03 [-0,05; 0,11] 0,510
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (10,47)	8 (7,69)	1,40 [0,52; 3,81] 0,505	1,36 [0,55; 3,37] 0,507	0,03 [-0,05; 0,11] 0,510
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (3,49)	7 (6,73)	0,50 [0,13; 2,00] 0,319	0,52 [0,14; 1,94] 0,330	-0,03 [-0,09; 0,03] 0,304
Psychiatrische Erkrankungen	5 (5,81)	4 (3,85)	1,54 [0,40; 5,94] 0,525	1,51 [0,42; 5,46] 0,528	0,02 [-0,04; 0,08] 0,532
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (4,65)	3 (2,88)	1,64 [0,36; 7,55] 0,520	1,61 [0,37; 7,01] 0,524	0,02 [-0,04; 0,07] 0,528

A2301 (SAF) SOC PT/High Level Term ¹	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86) n (%)	BSC (N=104) n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (4,65)	2 (1,92)	2,49 [0,44; 13,92] 0,284	2,42 [0,45; 12,89] 0,301	0,03 [-0,02; 0,08] 0,301
Endokrine Erkrankungen	0 (0,00)	3 (2,88)	-	0,17 ^a [0,01; 3,29] 0,243	-0,03 [-0,06; 0,00] 0,079
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (2,33)	0 (0,00)	-	6,03 ^a [0,29; 124,03] 0,244	0,02 [-0,01; 0,06] 0,152
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (2,33)	0 (0,00)	-	6,03 ^a [0,29; 124,03] 0,244	0,02 [-0,01; 0,06] 0,152
Augenerkrankungen	1 (1,16)	2 (1,92)	0,60 [0,05; 6,73] 0,676	0,60 [0,06; 6,56] 0,679	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,668
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,00)	2 (1,92)	-	0,24 ^a [0,01; 4,96] 0,357	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,153
Gefäßerkrankungen	2 (2,33)	2 (1,92)	1,21 [0,17; 8,80] 0,847	1,21 [0,17; 8,41] 0,848	0,00 [-0,04; 0,05] 0,849
Herzkrankungen	0 (0,00)	1 (0,96)	-	0,40 ^a [0,02; 9,75] 0,576	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (1,16)	0 (0,00)	-	3,62 ^a [0,15; 87,76] 0,429	0,01 [-0,01; 0,03] 0,314
Untersuchungen	1 (1,16)	1 (0,96)	1,21 [0,07; 19,66] 0,892	1,21 [0,08; 19,05] 0,893	0,00 [-0,03; 0,03] 0,893
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,00)	1 (0,96)	-	0,40 ^a [0,02; 9,75] 0,576	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0 (0,00)	1 (0,96)	-	0,40 ^a [0,02; 9,75] 0,576	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,315

A2301 (SAF) SOC PT/High Level Term ¹	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86) n (%)	BSC (N=104) n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05					
1: nur bei n ≥ 10 angegeben (bezogen auf Analysepopulation) a: Kontinuitätskorrektur für Nullzellen (10)					
Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test					
Analysepopulation: A2301 SAF Population II					
Übersetzung der SOC und PT erfolgte mit dem MedDRA Web-Based Browser Updated: January 2016 Version 2.0					
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-13-1-2					

Die Analyse nach primärer SOC und PT sowie hinsichtlich Reaktionen an der Injektionsstelle zeigt auch für Population II keine Unterschiede zwischen Erenumab und BSC.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass Erenumab über ein Sicherheitsprofil auf Placeboniveau verfügt. Die Rate an unerwünschten Ereignissen unter Erenumab unterscheidet sich weder für Population I noch für Population II von der Rate unter BSC. Auch in den einzelnen SOC oder PT sowie hinsichtlich Reaktionen an der Einstichstelle zeigen sich in beiden betrachteten Populationen konsistent keine Unterschiede zwischen der aktiven Behandlung und dem Vergleichsarm.

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

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der LIBERTY-Studie keine weiteren RCT für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliegen.

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

4.3.1.3.1.10 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit beinhalteten die Erfassung aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von SUE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten SUE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. SUE wurden mit MedDRA kodiert. SUE wurden auf Basis des SAF analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen.</p> <p>Folgende SUE wurden zu Monat 3 analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

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

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

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das

ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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

Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zeigt die Analyse konsistente Ergebnisse für beide betrachtete Populationen. Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zu diesem Endpunkt pro Population dargestellt.

Population I

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Behandlung					
Anzahl der Patienten (n(%))	2 (1,68)	1 (0,81)	2,10 [0,19; 23,50] 0,537	2,08 [0,19; 22,68] 0,547	0,01 [-0,02; 0,04] 0,540
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05					
Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test					
Analysepopulation: A2301 SAF Population I					
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-13-1-1					

Die Analyse zeigt für Population I keinen Unterschied bezüglich der Gesamtheit aufgetretener schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Fällen unter Erenumab bestand nach Meinung des Arztes kein Zusammenhang zwischen dem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis und der Studienmedikation, in der BSC-Gruppe wurde hingegen ein Zusammenhang vermutet.

Population II

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Behandlung					
Anzahl der Patienten (n(%))	2 (2,33)	1 (0,96)	2,45 [0,22; 27,52] 0,453	2,42 [0,22; 26,22] 0,468	0,01 [-0,02; 0,05] 0,470
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05					
Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test					
Analysepopulation: A2301 SAF Population II					
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-13-1-1					

Auch für Population II findet sich in der Analyse kein Unterschied bezüglich der Gesamtheit aufgetretener schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Fällen unter Erenumab bestand nach Meinung des Arztes kein Zusammenhang zwischen dem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis und der Studienmedikation, in der BSC-Gruppe wurde hingegen ein Zusammenhang vermutet.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der doppelblinden Behandlungsphase insgesamt bei nur drei Patienten auf. Dabei bestand in den beiden Fällen unter Erenumab nach Meinung des Arztes kein Zusammenhang zwischen dem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis und der Studienmedikation, in der BSC-Gruppe wurde hingegen ein Zusammenhang vermutet. Die Häufigkeitsanalyse zeigt in beiden betrachteten Populationen konsistent keine Unterschiede zwischen der aktiven Behandlung und dem Vergleichsarm. Die Ergebnisse bestätigen somit das sehr gute Sicherheitsprofil von Erenumab.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der LIBERTY-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliegen.

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

4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten – RCT

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“

Studie	Operationalisierung
LIBERTY	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit beinhalteten die Erfassung aller unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Das Auftreten von UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden mit MedDRA kodiert. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden auf Basis des SAF analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden wie folgt zu Monat 3 analysiert und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

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

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

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“, zeigt die Analyse konsistente Ergebnisse für beide betrachtete Populationen. Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zu diesem Endpunkt pro Population dargestellt.

Population I

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population I – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=119)	BSC (N=124)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse unter Behandlung, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	2 (1,61)	-	0,21 [0,01; 4,29] 0,310	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,154
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05					
Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test					
Analysepopulation: A2301 SAF Population I					
Quelle: Zusatzanalysen (3), Tabelle I-13-1-1					

Die Analyse zeigt für Population I keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Ein Patient aus dem BSC-Behandlungsarm setzte nicht nur die Studienmedikation ab, sondern beendete auch die Studienteilnahme.

Population II

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Population II – (Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

A2301 (SAF)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	AMG334 (N=86)	BSC (N=104)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse unter Behandlung, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
Anzahl der Patienten (n(%))	0 (0,00)	2 (1,92)	-	0,24 [0,01; 4,96] 0,357	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,153
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Risk Ratio *: p < 0,05					
Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test					
Analysepopulation: A2301 SAF Population II					
Quelle: Zusatzanalysen (4), Tabelle II-13-1-1					

Auch für Population II findet sich in der Analyse kein Unterschied bezüglich der Gesamtheit aufgetretener unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Patient aus dem BSC-Behandlungsarm setzte nicht nur die Studienmedikation ab, sondern beendete auch die Studienteilnahme.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten in der doppelblinden Behandlungsphase insgesamt bei nur zwei Patienten im BSC-Arm auf. Die Häufigkeitsanalyse zeigt in beiden betrachteten Populationen konsistent keine Unterschiede zwischen der aktiven Behandlung und dem Vergleichsarm. Die Ergebnisse bestätigen somit das sehr gute Sicherheitsprofil von Erenumab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der LIBERTY-Studie keine weiteren RCTs für den Vergleich von Erenumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliegen.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Für das vorliegende Dossier wurden alle patientenrelevanten Endpunkte in Subgruppen analysiert und dargestellt, mit Ausnahme der Endpunkte unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach SOC und PT, da diese aufgrund der geringen Ereignisraten nicht informativ sind.

Folgende Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Alter (< 46 Jahre vs. ≥ 46 Jahre),
- Geschlecht (männlich vs. weiblich),
- Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat),

Die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere sowie die entsprechenden Trennpunkte waren in der Studie a priori definiert (31).

Die Definition der Trennpunkte bezüglich der Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere erfolgte in Anlehnung an die Stratifizierung bei Randomisierung in der LIBERTY-Studie (31).

Für die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere zeigen die Subgruppenanalysen bei keinem Endpunkt Belege für eine mögliche Effektmodifikation, weswegen ausschließlich die Ergebnisse der Interaktionstests pro Endpunkt zusammenfassend zu Beginn des jeweiligen Kapitels präsentiert werden.

Eine Subgruppenanalyse nach Land ist aufgrund der Anzahl der beteiligten Länder (N= 16) und der überwiegend kleinen Anzahl der eingeschlossenen Patienten pro Land als nicht informativ anzusehen. In einem hohen Anteil an Ländern (N=8) wurden in Summe weniger als 10 Patienten eingeschlossen (siehe Tabelle 4-9). Eine Subgruppenanalyse nach Land ist hier demzufolge nicht aussagekräftig und nicht sinnvoll interpretierbar. Gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0 werden, damit überhaupt eine gewisse Wahrscheinlichkeit für einen solchen Nachweis vorliegt, Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (10).

Da der Bewertung nur eine RCT zum direkten Vergleich zwischen Erenumab und BSC zugrunde liegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität (Todesfälle) – RCT

Da in der LIBERTY-Studie weder unter Erenumab noch unter BSC Todesfälle auftraten, wurden keine Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt durchgeführt.

4.3.1.3.2 Migränetage/Monat – RCT**Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen zum Endpunkt „Migränetage/Monat“**

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Migränetage/Monat“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen

A2301 (FAS)	Population I		Population II	
	p-Wert	Bewertung	p-Wert	Bewertung
Subgruppenmerkmal Alter				
Migränetage/Monat	0,599	-	0,843	-
Migränetage/Monat 50 %-Response	0,867	-	0,993	-
Migränetage/Monat 75 %-Response	0,479	-	0,683	-
Migränetage/Monat 100 %-Response	N.E.	-	N.E.	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht				
Migränetage/Monat	0,220	-	0,128	-
Migränetage/Monat 50 %-Response	0,239	-	0,373	-
Migränetage/Monat 75 %-Response	0,825	-	0,860	-
Migränetage/Monat 100 %-Response	N.E.	-	N.E.	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere				
Migränetage/Monat	0,833	-	0,318	-
Migränetage/Monat 50 %-Response	0,713	-	0,474	-
Migränetage/Monat 75 %-Response	0,326	-	0,171	-
Migränetage/Monat 100 %-Response	N.E.	-	N.E.	-
Bewertung: Beleg: $p < 0,05$				
N.E.: Not estimable				
Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-14-3-1, I-14-3-2, I-14-3-3, II-14-3-1, II-14-3-2, II-14-3-3				

Die Analyse zeigt keine Belege für eine mögliche Interaktion durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale in beiden Populationen.

4.3.1.3.2.3 Migräneattacken/Monat – RCT**Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen zum Endpunkt „Migräneattacken/Monat“**

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Migräneattacken/Monat“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen

A2301 (FAS)	Population I		Population II	
	p-Wert	Bewertung	p-Wert	Bewertung
Subgruppenmerkmal Alter				
Migräneattacken/Monat	0,972	-	0,979	-
Migräneattacken/Monat 50 %-Response	0,947	-	0,957	-
Migräneattacken/Monat 75 %-Response	N.E.	-	N.E.	-
Migräneattacken/Monat 100 %-Response	N.E.	-	N.E.	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht				
Migräneattacken/Monat	0,669	-	0,440	-
Migräneattacken/Monat 50 %-Response	0,603	-	0,970	-
Migräneattacken/Monat 75 %-Response	0,117	-	0,255	-
Migräneattacken/Monat 100 %-Response	N.E.	-	N.E.	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere				
Migräneattacken/Monat	0,911	-	0,501	-
Migräneattacken/Monat 50 %-Response	0,435	-	0,839	-
Migräneattacken/Monat 75 %-Response	0,273	-	0,403	-
Migräneattacken/Monat 100 %-Response	N.E.	-	N.E.	-
Bewertung: Beleg: $p < 0,05$				
N.E.: Not estimable				
Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-14-3-1, I-14-3-2, I-14-3-3, II-14-3-1, II-14-3-2, II-14-3-3				

Die Analyse zeigt keine Belege für eine mögliche Interaktion durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale in beiden Populationen.

4.3.1.3.2.4 Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat – RCT**Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen zum Endpunkt „Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“**

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt “Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen

A2301 (FAS)	Population I		Population II	
	p-Wert	Bewertung	p-Wert	Bewertung
Subgruppenmerkmal Alter				
Migräneattacken/Monat	0,484	-	0,792	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht				
Migräneattacken/Monat	0,136	-	0,101	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere				
Migräneattacken/Monat	0,735	-	0,836	-
Bewertung: Beleg: $p < 0,05$				
N.E.: Not estimable				
Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-14-3-1, I-14-3-2, I-14-3-3, II-14-3-1, II-14-3-2, II-14-3-3				

Die Analyse zeigt keine Belege für eine mögliche Interaktion durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale in beiden Populationen.

4.3.1.3.2.5 HIT-6 – RCT**Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen zum Endpunkt „HIT-6“**

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen

A2301 (FAS)	Population I		Population II	
	p-Wert	Bewertung	p-Wert	Bewertung
Subgruppenmerkmal Alter				
HIT-6 Score	0,919	-	0,952	-
HIT-6 Response Verbesserung um ≥ 5 Punkte	0,965	-	0,697	-
HIT-6 Response Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	0,317	-	N.E.	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht				
HIT-6 Score	0,521	-	0,410	-
HIT-6 Response Verbesserung um ≥ 5 Punkte	0,127	-	0,377	-
HIT-6 Response Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	0,371	-	N.E.	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere				
HIT-6 Score	0,302	-	0,284	-
HIT-6 Response Verbesserung um ≥ 5 Punkte	0,465	-	0,957	-
HIT-6 Response Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	0,836	-	N.E.	-
Bewertung: Beleg: $p < 0,05$				
N.E.: Not estimable				
Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-14-3-1, I-14-3-2, I-14-3-3, II-14-3-1, II-14-3-2, II-14-3-3				

Die Analyse zeigt keine Belege für eine mögliche Interaktion durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale in beiden Populationen.

4.3.1.3.2.6 MPFID – RCT**Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen zum Endpunkt „MPFID“**

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „MPFID“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen

A2301 (FAS)	Population I		Population II	
	p-Wert	Bewertung	p-Wert	Bewertung
Subgruppenmerkmal Alter				
MPFID Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“	0,779	-	0,850	-
MPFID Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um ≥ 5 Punkte	0,556	-	0,782	-
MPFID Domäne „Physische Beeinträchtigung“	0,914	-	0,770	-
MPFID Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um ≥ 5 Punkte	0,952	-	0,486	-
MPFID übergeordnete Frage „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“	0,942	-	0,909	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht				
MPFID Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“	0,218	-	0,256	-
MPFID Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um ≥ 5 Punkte	0,580	-	0,645	-
MPFID Domäne „Physische Beeinträchtigung“	0,199	-	0,374	-
MPFID Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um ≥ 5 Punkte	0,462	-	0,929	-
MPFID übergeordnete Frage „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“	0,198	-	0,214	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere				
MPFID Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“	0,947	-	0,727	-
MPFID Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um ≥ 5 Punkte	0,919	-	0,793	-
MPFID Domäne „Physische Beeinträchtigung“	0,920	-	0,898	-
MPFID Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um ≥ 5 Punkte	0,543	-	0,791	-
MPFID übergeordnete Frage „Gesamtauswirkung auf tägliche Aktivitäten“	0,956	-	0,742	-
Bewertung: Beleg: $p < 0,05$				
N.E.: Not estimable				
Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-14-3-1, I-14-3-2, I-14-3-3, II-14-3-1, II-14-3-2, II-14-3-3				

Die Analyse zeigt keine Belege für eine mögliche Interaktion durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale in beiden Populationen.

4.3.1.3.2.7 EQ-5D-5L (VAS) – RCT**Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen zum Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“**

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D-5L (VAS)“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen

A2301 (FAS)	Population I		Population II	
	p-Wert	Bewertung	p-Wert	Bewertung
Subgruppenmerkmal Alter				
EQ-5D-5L (VAS)	0,262	-	0,547	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht				
EQ-5D-5L (VAS)	0,654	-	0,827	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere				
EQ-5D-5L (VAS)	0,530	-	0,226	-
Bewertung: Beleg: $p < 0,05$				
N.E.: Not estimable				
Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-14-3-1, I-14-3-2, I-14-3-3, II-14-3-1, II-14-3-2, II-14-3-3				

Die Analyse zeigt keine Belege für eine mögliche Interaktion durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale in beiden Populationen.

4.3.1.3.2.8 WPAI-Headache – RCT**Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen zum Endpunkt „WPAI-Headache“**

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI-Headache“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen

A2301 (eFAS/FAS)	Population I		Population II	
	p-Wert	Bewertung	p-Wert	Bewertung
Subgruppenmerkmal Alter				
WPAI-Headache Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen	0,619	-	0,672	-
WPAI-Headache Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen	0,316	-	0,632	-
WPAI-Headache Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen	0,189	-	0,626	-
WPAI-Headache Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen	0,879	-	0,920	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht				
WPAI-Headache Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen	0,229	-	0,575	-
WPAI-Headache Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen	0,248	-	0,363	-
WPAI-Headache Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen	0,397	-	0,475	-
WPAI-Headache Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen	0,915	-	0,899	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere				
WPAI-Headache Prozentsatz der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen	0,774	-	0,681	-
WPAI-Headache Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen	0,376	-	0,384	-
WPAI-Headache Prozentsatz der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen	0,873	-	0,912	-
WPAI-Headache Prozentsatz der Aktivitätsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen	0,863	-	0,567	-
Bewertung: Beleg: $p < 0,05$				
N.E.: Not estimable				
Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-14-3-1, I-14-3-2, I-14-3-3, II-14-3-1, II-14-3-2, II-14-3-3				

Die Analyse zeigt keine Belege für eine mögliche Interaktion durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale in beiden Populationen.

4.3.1.3.2.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT**Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“**

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen

A2301 (SAF)	Population I		Population II	
	p-Wert	Bewertung	p-Wert	Bewertung
Subgruppenmerkmal Alter				
Gesamtheit unerwünschter Ereignisse	0,657	-	0,534	-
Gesamtheit Reaktionen an der Injektionsstelle	0,900	-	0,476	-
Subgruppenmerkmal Geschlecht				
Gesamtheit unerwünschter Ereignisse	0,698	-	0,616	-
Gesamtheit Reaktionen an der Injektionsstelle	N.E.	-	N.E.	-
Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere				
Gesamtheit unerwünschter Ereignisse	0,517	-	0,497	-
Gesamtheit Reaktionen an der Injektionsstelle	0,355	-	0,878	-
Bewertung: Beleg: $p < 0,05$				
N.E.: Not estimable				
Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-14-3-1, I-14-3-2, I-14-3-3, II-14-3-1, II-14-3-2, II-14-3-3				

Die Analyse zeigt keine Belege für eine mögliche Interaktion durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale in beiden Populationen.

4.3.1.3.2.10 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT**Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen zum Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“**

Aufgrund der geringen Ereignisraten sind Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt nicht informativ (p-Wert jeweils nicht berechenbar).

4.3.1.3.2.11 Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten – RCT**Zusammenfassung der Interaktionstests der Subgruppen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“**

Aufgrund der geringen Ereignisraten sind Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt nicht informativ (p-Wert jeweils nicht berechenbar).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Der Zusatznutzen von Erenumab wird für die Patientenpopulation c, d.h. für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat beansprucht, die die auf keine der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten medikamentösen Prophylaxe-Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen. Der Nachweis des Zusatznutzens beruht auf den Vergleich von Erenumab zu BSC in der LIBERTY-Studie bei erwachsenen Migränepatienten mit

- Therapieversagen auf 2-4 der folgenden prophylaktischen Migränebehandlungen: Propranolol/Metoprolol, Topiramate, Flunarizin, Valproat/Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan, lokal angewandte Produkte (z. B. Oxeteron oder Pizotifen) UND
- Therapieversagen auf eine und Therapieversagen auf oder keine Eignung für eine zweite der folgenden Substanzen: Propranolol oder Metoprolol, Topiramate, Flunarizin UND
- Therapieversagen auf oder keine Eignung für Valproat oder Divalproex.

In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte in der Gesamtpopulation der LIBERTY-Studie (Population I) und der G-BA-Population (Population II) geprüft, die alle Patienten der Gesamtstudienpopulation umfasst, die mindestens zwei Therapieversagen oder ein Therapieversagen und mindestens eine Nichteignung auf die relevanten Medikamente der Nutzenbewertung aufwiesen. Für die im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

In der LIBERTY-Studie traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Die Verbesserung der Migränesymptome wurde anhand der Migränetage/Monat, Migräneattacken/Monat und der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat untersucht.

Die Ergebnisse zur Morbidität zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Erenumab gegenüber BSC konsistent über die beiden Populationen und alle

unterschiedlichen Operationalisierungen hinweg. Tabelle 4-118 gibt einen Überblick über die relevanten statistisch signifikanten Ergebnisse der beiden Populationen.

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse zu Response-Endpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Morbidität

LIBERTY		Erenumab vs. BSC	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Migränetage/Monat 50 %-Response	Population I	RR = 2,21 [1,31; 3,71]	0,003
	Population II	RR = 2,25 [1,25; 4,03]	0,007
Migränetage/Monat 75 %-Response	Population I	RR = 2,92 [1,08; 7,85]	0,034
Migräneattacken/Monat 50 %-Response	Population I	RR = 2,01 [1,11; 3,64]	0,021
	Population II	RR = 2,02 [1,05; 3,88]	0,036
Migräneattacken/Monat 75 %-Response	Population I	RR = 3,82 [1,09; 13,36]	0,036
	Population II	RR = 6,05 [1,36; 26,86]	0,018

Response: RR > 1 steht für höherer Responderraten unter Erenumab
 Population I: Gesamtstudienpopulation der LIBERTY-Studie
 Population II: G-BA-Population umfasst alle Patienten der Gesamtstudienpopulation, die mindestens zwei Therapieversagen oder ein Therapieversagen und mindestens eine Nichteignung auf die relevanten Medikamente der Nutzenbewertung aufwiesen. Für die Nichteignung gemäß G-BA-Beratung wurden nur dokumentierte Kontraindikationen und Warnhinweise berücksichtigt. Zusätzlich mussten diese Patienten im Fall der Gabe von Valproinsäure diese an letzter Stelle in der Therapiesequenz angewandt haben.

Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-6-1-2, II-6-1-2, I-6-1-3, I-7-1-2, II-7-1-2, II-7-1-3, II-7-1-3

Für beide betrachtete Populationen, die bei Baseline über neun Migränetage/Monat aufweisen, zeigen die Analysen konsistent eine signifikant stärkere Verbesserung im Endpunkt **Migränetage/Monat** unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Die Patienten beider Populationen erreichten unter Erenumab doppelt so häufig eine 50 %ige und ca. 3-mal so häufig eine 75 %ige Reduktion der monatlichen Migränetage wie unter BSC. Eine 100 %-Response, die einer vollständigen Symptombefreiheit entspricht, erreichte in beiden Populationen kein Patient unter BSC, aber sieben (Population I) bzw. sechs (Population II) Patienten unter Erenumab. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich in beiden Populationen für die 50 %-Response und in Population I für die 75 %-Response. Ebenfalls konsistent in beiden Populationen deutet der außerordentlich hohe Punktschätzer für das Relative Risiko hinsichtlich der 100 %-Response auf eine Überlegenheit von Erenumab hin. Auch hinsichtlich der mittleren Differenz zwischen Baseline und Ende der doppelblinden Behandlungsphase war Erenumab der Behandlung mit BSC statistisch signifikant überlegen.

Im Endpunkt **Migräneattacken/Monat** zeigen die Analysen für beide betrachtete Populationen konsistent eine signifikant stärkere Verbesserung unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Dabei wiesen die Patienten bei Baseline über fünf Migräneattacken/Monat auf. Die Patienten beider Populationen erreichten unter Erenumab doppelt so häufig eine 50 %ige und 4-mal (Population I) bis 6-mal (Population II) so häufig eine 75 %ige Reduktion der monatlichen Migräneattacken wie unter BSC. Eine 100 %-Response, die einer vollständigen Attackenfreiheit entspricht,

erreichte in beiden Populationen kein Patient unter BSC, aber sieben (Population I) bzw. sechs (Population II) Patienten unter Erenumab. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich in beiden Populationen für die 50 %- und 75 %-Response. Ebenfalls konsistent in beiden Populationen deutet der außerordentlich hohe Punktschätzer für das Relative Risiko hinsichtlich der 100 %-Response auf eine Überlegenheit von Erenumab hin. Auch hinsichtlich der mittleren Differenz zwischen Baseline und Ende der doppelblinden Behandlungsphase war Erenumab der Behandlung mit BSC statistisch signifikant überlegen.

Weiterhin zeigen die Analysen konsistent für beide betrachtete Populationen, die im Mittel zu Baseline an 4-5 Tagen/Monat migränespezifische Akutmedikation einnahmen, eine signifikant stärkere Reduktion der Tage mit **migränespezifischer Akutmedikation/Monat** unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Aktiv prophylaktisch behandelte Patienten beider Populationen konnten am Ende der doppelblinden Behandlungsphase im Vergleich zur Baseline die Tage, an denen sie migränespezifische Akutmedikation benötigten, um durchschnittlich 1 Tag/Monat reduzieren, während sich unter BSC im Mittel eine leichte Zunahme des Medikamentengebrauchs in diesem Endpunkt zeigt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die beobachtete Überlegenheit von Erenumab gegenüber BSC hinsichtlich der Verringerung der Migränefrequenz eine klinisch relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik in beiden betrachteten Populationen zeigt. Die Ergebnisse zur Reduktion der Migränehäufigkeit können als robust betrachtet werden, da sie sich konsistent in beiden Populationen über weitestgehend alle Endpunktoptimalisierungen hinweg zeigen und auch in der zahlenmäßig kleineren Population II bestätigt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den krankheitsspezifischen Fragebögen Headache Impact Test-6 (HIT-6) und Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) sowie der generischen visuellen Analog-Skala (VAS) des EQ-5D-5L untersucht.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen einen klinisch relevanten Vorteil von Erenumab konsistent über die beiden Populationen und die unterschiedlichen Operationalisierungen des HIT-6 und MPFID hinweg. Tabelle 4-119 gibt einen Überblick über die zur Zusatznutzenbewertung herangezogenen statistisch signifikanten Ergebnisse der beiden Populationen.

Tabelle 4-119: Zusammenfassung der relevanten statistisch signifikanten Responderergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

LIBERTY		Erenumab vs. BSC	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
HIT-6 Response Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Population I	RR = 1,74 [1,22; 2,47]	0,002
	Population II	RR = 1,90 [1,30; 2,77]	0,001
MPFID Response Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um ≥ 5 Punkte	Population I	RR = 1,65 [1,13; 2,39]	0,009
	Population II	RR = 1,60 [1,03; 2,46]	0,035
MPFID Response Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um ≥ 5 Punkte	Population I	RR = 1,95 [1,28; 2,99]	0,002
	Population II	RR = 1,97 [1,20; 3,24]	0,007

Response: RR > 1 steht für höherer Responderraten unter Erenumab
Population I: Gesamtstudienpopulation der LIBERTY-Studie
Population II: G-BA-Population umfasst alle Patienten der Gesamtstudienpopulation, die mindestens zwei Therapieversagen oder ein Therapieversagen und mindestens eine Nichteignung auf die relevanten Medikamente der Nutzenbewertung aufwiesen. Für die Nichteignung gemäß G-BA-Beratung wurden nur dokumentierte Kontraindikationen und Warnhinweise berücksichtigt. Zusätzlich mussten diese Patienten im Fall der Gabe von Valproinsäure diese an letzter Stelle in der Therapiesequenz angewandt haben.
Quelle: Zusatzanalysen (3, 4), Tabellen I-9-1-2, II-9-1-2, I-12-1-2, II-12-1-2, I-12-1-4, II-12-1-4

Für beide betrachtete Populationen zeigen die Analysen konsistent eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen, gemessen mit dem **HIT-6**, unter Erenumab im Vergleich zu BSC in diesem schwer betroffenen Patientenkollektiv. Beide Populationen wiesen bei Baseline mit 62 Punkten eine sehr starke Beeinträchtigung der Lebensqualität in jeweils beiden Behandlungsarmen auf. Im Vergleich zu BSC erreichten mit Erenumab behandelte Patienten 1,7-mal (Population I) bis 2-mal (Population II) so häufig eine Verbesserung um mindestens fünf Punkte, was oberhalb der in der Literatur als klinisch relevant beschriebenen Schwelle liegt (5). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Eine klinisch relevante Verschlechterung um mindestens fünf Punkte im HIT-6-Score trat hingegen in beiden Populationen deutlich häufiger (3-mal so häufig in Population I und 7-mal so häufig in Population II) unter BSC auf. Die hier beobachteten Unterschiede beruhen jeweils auf einer geringen Anzahl an Patienten, bei denen sich die Beeinträchtigung verstärkt hat. Der Effektschätzer für das RR ist nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich der mittleren Differenz zwischen Baseline und Ende der doppelblinden Behandlungsphase war Erenumab der Behandlung mit BSC statistisch signifikant überlegen.

Die Ergebnisse aus dem **MPFID** zeigen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität von Migränepatienten unter Behandlung mit Erenumab: Die Responderanalysen zeigen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Erenumab. So erreichten mit Erenumab behandelte Patienten beider Populationen signifikant häufiger eine Verbesserung um mindestens fünf Punkte hinsichtlich der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten (1,6- bis 1,7-mal so häufig) und der physischen Beeinträchtigung (doppelt so häufig in beiden Populationen).

Die Analysen für beide betrachtete Populationen sind hinsichtlich der Ergebnisse in der visuellen Analog-Skala des **EQ-5D-5L** konsistent und zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, insbesondere zum HIT-6 und MPFID, eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung unter Erenumab.

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten

Ergänzend wurde die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI-Headache) zu Kopfschmerzen untersucht.

Für beide betrachtete Populationen zeigen die Analysen des **WPAI-Headache** konsistent eine stärkere Verbesserung der beeinträchtigten Arbeitsproduktivität und Freizeitaktivitäten durch Kopfschmerzen unter Erenumab im Vergleich zu BSC. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist für beide Populationen statistisch signifikant. Auch hinsichtlich der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung (Präsentismus und Absentismus) aufgrund von Kopfschmerzen zeigt die Analyse für beide Populationen statistisch signifikante Vorteile für Erenumab gegenüber BSC. Der signifikant positive Effekt von Erenumab auf die Lebensqualität von Migränepatienten wird somit von den Ergebnissen aus dem WPAI-Headache unterstützt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Erenumab wurde anhand der Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, untersucht.

Die Analysen zeigen, dass Erenumab über ein Sicherheitsprofil auf Placeboniveau verfügt und sehr gut verträglich ist. Dieser Befund ist konsistent über die beiden Populationen hinweg. Die Raten der unerwünschten Ereignisse insgesamt sowie der spezifischen Ereignisse wie Reaktionen an der Einstichstelle waren jeweils ähnlich hoch wie unter BSC. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Erenumab bei zwei Patienten und unter BSC bei einem Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten lediglich unter BSC bei zwei Patienten auf. Folglich zeigt sich in allen untersuchten Endpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden für alle betrachteten Endpunkte Subgruppenanalysen gemäß der im statistischen Analyseplan vordefinierten Subgruppen durchgeführt.

Für die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere zeigt die Subgruppenanalyse in keinem Endpunkt einen Beleg für eine mögliche Interaktion. Daher haben die Subgruppenergebnisse keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens. Eine Subgruppenanalyse nach Land ist aufgrund der hohen Anzahl an beteiligten Ländern und niedrigen Patientenzahlen in einem Großteil der Länder nicht aussagekräftig und nicht sinnvoll interpretierbar. Deswegen wird auf die Darstellung hier verzichtet.

Somit besteht der Zusatznutzen von Erenumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren. Der Zusatznutzen ist therapeutisch bedeutsam und umfasst alle Patienten der betrachteten Patientenpopulation c.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-121: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-124: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In die Bewertung des Zusatznutzens im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wurde ausschließlich eine RCT der Evidenzstufe 1b, die LIBERTY-Studie, eingeschlossen. Diese Studie ist für die zu bewertende Zulassungspopulation (erwachsene Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat) relevant und entspricht hinsichtlich der Studiendauer (drei Monate) und der Art der Intervention (Erenumab und BSC) den Einschlusskriterien. Die gewählten Endpunkte sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant.

Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte patientenrelevant und valide.

Die statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Erenumab in den Responderanalysen der Endpunkte Migränetag/Monat, Migräneattacken/Monat, HIT-6 und MPFID sind in beiden betrachteten Populationen vergleichbar ausgeprägt vorhanden und können somit als robuste Ergebnisse betrachtet werden. Die für Erenumab überlegenen Ergebnisse aus den Endpunkten Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat sowie WPAI-Headache unterstützen den gezeigten Vorteil von Erenumab. Zudem weist Erenumab ein Sicherheitsprofil auf Placeboniveau auf. Diese konsistent positiven Befunde für Erenumab unterstreichen zum einen die Ergebnissicherheit und zum anderen die klinische Relevanz der beobachteten Effekte. In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche und konsistente Überlegenheit von Erenumab in den genannten Endpunkten und Operationalisierungen für beide Populationen.

Somit liefert die LIBERTY-Studie eine ausreichend hohe Aussagekraft und ist damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Erenumab geeignet. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit können die Ergebnisse aus dieser RCT als **Hinweis** auf einen Zusatznutzen bewertet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Insgesamt zeigt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung (6). Damit ergibt sich für Erenumab im Sinne von § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV (6) aus der Zusammenschau der Ergebnisse ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei erwachsenen Migränepatienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Betablocker Metoprolol/Propranolol, Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antiepileptikum Topiramal, Antidepressivum Amitriptylin, Antiepileptikum Valproinsäure, Neurotoxin Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne) (Patientenpopulation c).

Der **beträchtliche** Zusatznutzen begründet sich insbesondere auf der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlegenheit von Erenumab versus BSC in der LIBERTY-Studie

(Evidenzstufe 1b) hinsichtlich der untersuchten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Erenumab verfügt dabei über ein Sicherheitsprofil auf Placeboniveau.

Erenumab ist BSC hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität überlegen. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte unter Erenumab patientenrelevante Verbesserungen im Sinne einer mindestens 50 %igen Reduktion der Migränehäufigkeit unabhängig davon, ob Tage oder Attacken gezählt werden. Aufgrund der hohen erlebten Beeinträchtigung der Patienten während einer Attacke und der zum Teil sehr schwerwiegenden Symptomatik ist bereits eine Reduktion der Migränehäufigkeit um 50 % medizinisch als relevant einzustufen. Darüber hinaus zeigte sich unter Erenumab deutlich häufiger eine 75 %ige Reduktion der Migränesymptomatik gegenüber einer Behandlung mit BSC. Es wird folglich ein beträchtlicher medizinischer Zusatznutzen für die Nutzenkategorie Morbidität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

Neben der signifikanten Reduktion der Migränetage und Migräneattacken pro Monat unter Erenumab zeigt sich eine signifikant stärker ausgeprägte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu BSC. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte unter Erenumab eine klinisch relevante HIT-6-Response. Dieses Zielkriterium entspricht einer klinisch relevanten Verbesserung der kopfschmerzbedingten Einschränkung der beruflichen und täglichen Aktivitäten aufgrund von Kopfschmerzen und spiegelt somit eine für den Patienten spürbare Linderung der Beeinträchtigung der Lebensqualität wider. In den beiden Domänen des MPFID erreichte ebenfalls ein signifikant größerer Anteil der Patienten unter Erenumab eine klinisch relevante Response. Aus der Größe und Relevanz dieser Effekte wird für diese Nutzenkategorie insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Die Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden jeweils durch statistisch signifikante Effekte in weiteren Endpunkten gestützt. Außerdem sind die beobachteten positiven Effekte von Erenumab konsistent in beiden betrachteten Populationen vorhanden.

Erenumab verfügt zudem über ein Sicherheitsprofil auf Placeboniveau: Die Raten der unerwünschten Ereignisse insgesamt sowie der spezifischen Ereignisse wie Reaktionen an der Einstichstelle waren jeweils ähnlich hoch wie unter BSC. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Erenumab bei zwei Patienten und unter BSC bei einem Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten lediglich unter BSC bei zwei Patienten auf. Folglich zeigt sich in allen untersuchten Endpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dieser Befund ist konsistent über die beiden Populationen hinweg.

Eine zusammenfassende Darstellung der Bewertung des Zusatznutzens findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-129.

Tabelle 4-129: Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber BSC

Endpunkt	Zusatznutzen Erenumab vs. BSC	
	Population I	Population II
Migränetage/Monat 50 %-Response	++	++
Migränetage/Monat 75 %-Response	+	=
Migräneattacken/Monat 50 %-Response	++	+
Migräneattacken/Monat 75 %-Response	+	+++
HIT-6-Response, Verbesserung um ≥ 5 Punkte	++	++
MPFID Response; Verbesserung der Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten um ≥ 5 Punkte	++	+
MPFID Response; Verbesserung der physischen Beeinträchtigung um ≥ 5 Punkte	++	++
+++: Erheblicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT ++: Beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT +: Geringer Zusatznutzen gegenüber der ZVT =: Kein Zusatznutzen nachweisbar		

Eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und „eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV (6) zeigen sich insbesondere in der überlegenen Response unter Erenumab hinsichtlich der Migränetage und Migräneattacken pro Monat sowie des HIT-6 und MPFID. Zudem verfügt Erenumab über ein hervorragendes Sicherheitsprofil: Die Häufigkeitsraten von unerwünschten Ereignissen unter Erenumab liegen auf Placeboniveau.

Eine mögliche Modifikation der positiven Effekte unter Erenumab durch Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere der Patienten erscheint unwahrscheinlich, da die Interaktionstests keinen Beleg dafür ergaben. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Erenumab ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren. Die grundlegende Übereinstimmung der Ergebnisse der kleineren und nach G-BA-Kriterien definierten Population II mit denen der Gesamtpopulation lässt auf eine hohe Robustheit der Daten insgesamt schließen. Bei der Studienpopulation der LIBERTY-Studie handelt es sich um ein hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung typisches Kollektiv für eine deutsche Migränepopulation. Somit ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Ergebnissen ein beträchtlicher Zusatznutzen, der laut AM-NutzenV als „eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ definiert ist (6). Der Zusatznutzen ist therapeutisch bedeutsam und umfasst alle Patienten der betrachteten Patientenpopulation c (Patienten, die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Betablocker Metoprolol/Propranolol, Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antiepileptikum Topiramat, Antidepressivum Amitriptylin, Antiepileptikum Valproinsäure, Neurotoxin Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne)).

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-130: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patientenpopulation c: Patienten, die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Betablocker Metoprolol/Propranolol, Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antiepileptikum Topiramate, Antidepressivum Amitriptylin, Antiepileptikum Valproinsäure, Neurotoxin Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne)	beträchtlich

Für die vom G-BA definierten Patientenpopulationen a und b strebt Novartis zunächst einen Erstattungsausschluss an, da für diese Patienten zurzeit keine Evidenz aus direkt vergleichenden Studien vorliegt. Mit einer geplanten Head-to-Head-Studie, einem direkten Vergleich von Erenumab gegenüber Topiramate, wird die vorhandene Evidenzlücke für Patientenpopulation a mittelfristig geschlossen.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach

denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁵, Molenberghs 2010¹⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie CAMG334A2301 (LIBERTY):

- Studienbericht (31)
- Studienregistereintrag clinicaltrials.gov NCT03096834 (32)
- Studienregistereintrag ICTRP EUCTR2016-002211-18-CZ (33)
- Studienregistereintrag EU Clinical Trials Register (34)

¹⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Aimovig 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Aimovig 70 mg Injektionslösung im Fertigpen. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-145. 2017.
3. Novartis Pharma GmbH. Zusatzanalysen. ERENUMAB/Aimovig®, CAMG334A2301 (LIBERTY), AMNOG Analysis, Week 12 Analysis for all endpoints (with subgroup analysis), Study population I. 2018.
4. Novartis Pharma GmbH. Zusatzanalysen. ERENUMAB/Aimovig®, CAMG334A2301 (LIBERTY), AMNOG Analysis, Week 12 Analysis for all endpoints (with subgroup analysis), Study population II. 2018.
5. Smelt AF, Assendelft WJ, Terwee CB, Ferrari MD, Blom JW. What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. *Cephalalgia*. 2014;34(1):29-36.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 12. April 2018. 2018.
7. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Schriftliche Stellungnahme zur Beratungsanfrage der Novartis Pharma GmbH vom 9. August 2018. Langen: Paul-Ehrlich-Institut (PEI); 2018.
8. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(22):2123-32.
9. Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Ferrari M, Wen S, Hours-Zesiger P, Klatt J. 60th Annual Scientific Meeting American Headache Society: Patient Demographics and Baseline Characteristics from the Phase 3b LIBERTY Study of Erenumab in Patients with Episodic Migraine Who Failed ≥ 2 Preventive Migraine Treatments Headache: *The Journal of Head and Face Pain*. 2018;58(S2):181; PS52.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0. 2017.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1 - 211.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-009. 2016.
13. Diener HC, Gaul C, Kropp P, al. e. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2018.
14. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2012;32:6-38.

15. Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, et al. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2017;18(1):42.
16. Desai PR, Ahuja A, Pietri G, Sapra S. Systematic Literature Review of Health State Utility Values In Patients With Migraine. *Value Health*. 2015;18(7):A760.
17. European Medicines Agency. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Migraine. Doc Ref CPMP/EWP/788/01 Rev 1. 2007.
18. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE, Jr., Garber WH, Batenhorst A, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2003;12:963-74.
19. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(3):357-67.
20. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health and quality of life outcomes*. 2014;12:117.
21. Shin HE, Park JW, Kim YI, Lee KS. Headache Impact Test-6 (HIT-6) scores for migraine patients: Their relation to disability as measured from a headache diary. *J Clin Neurol*. 2008;4(4):158-63.
22. Kawata AK, Hsieh R, Bender R, Shaffer S, Revicki DA, Bayliss M, et al. Psychometric Evaluation of a Novel Instrument Assessing the Impact of Migraine on Physical Functioning: The Migraine Physical Function Impact Diary. *Headache*. 2017;57(9):1385-98.
23. Hareendran A, Mannix S, Skalicky A, Bayliss M, Blumenfeld A, Buse DC, et al. Development and exploration of the content validity of a patient-reported outcome measure to evaluate the impact of migraine- the migraine physical function impact diary (MPFID). *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):224.
24. Kawata AK, Hsieh R, Sapra S, Desai PR, Ortmeier BG, Poon JL, et al. Development of a responder definition for the Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID). *Value Health*. 2016;19.
25. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.
26. The EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
27. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2015.
28. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-65.
29. Reilly MC. WPAI Scoring 2002 [updated 2013. Available from: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Scoring.html.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2016.
31. Novartis Pharma GmbH. A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY). Studienbericht. 2018.
32. ClinicalTrials.gov. Registerbericht: NCT03096834 (A Study Evaluating the Effectiveness of AMG 334 Injection in Preventing Migraines in Adults Having Failed Other Therapies (LIBERTY)) [Abrufdatum: 14.07.2017].

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03096834?term=erenumab&type=Intr&cond=Migraine&phase=12&rank=7>. 2017.

33. International Clinical Trials Registry Platform. EUCTR2016-002211-18-CZ, A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY). Studienregistereintrag EUCTR, zuletzt aktualisiert am 25.06.2018, abgerufen am 13.09.2018. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002211-18-CZ>. 2018.
34. EU Clinical Trials Register. EudraCT Number: 2016-002211-18. A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY). Abgerufen am 26.06.2018.
35. Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Niederberger U, et al. [Relaxation techniques and behavioural therapy for the treatment of migraine : Guidelines from the German Migraine and Headache Society]. *Schmerz*. 2017;31(5):433-47.
36. Grobe TG, Steinmann S, Szecsenyi J. *Arztreport 2017 - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse*. Berlin: BARMER; 2017. 259 p.
37. Novartis Pharma GmbH. Health care of migraine patients in Germany – an analysis of German claims data. 2018.
38. Novartis Pharma GmbH. Burden of Migraine in Europe from Patients' Perspective: A cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the UK - Final Study Report. 2017.
39. Novartis Pharma GmbH. My Migraine Voice - An online Global Patient survey (Germany). 2018.
40. Ensink FB, Bautz M, Bruggenjürgen B, Hanekop GG. [Prevalence of migraine in Germany.]. *Schmerz*. 1994;8(3):155-61.
41. Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezyurt M, Kaesewinkel K, et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain*. 2012;13(3):215-23.
42. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *European journal of neurology*. 2009;16:968-81.
43. Novartis Pharma GmbH. A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY). Studienprotokoll. 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.09.2018	
Zeitsegment	1946 to present (September 04)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	amg334.mp.	6
2	(amg adj "334").mp.	9
3	Erenumab.mp.	35
4	or/1-3	40
5	migrain*.mp.	36108
6	exp migraine/	25164
7	5 or 6	36129
8	randomized controlled trial.pt.	468035

9	randomized.mp.	754277
10	placebo.mp.	197944
11	or/8-10	813447
12	4 and 7 and 11	19
13	4 and 7	36
14	limit 13 to yr="2018"	20
15	12 or 14	30

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.09.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 September 5	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	amg334.mp.	14
2	(amg adj "334").mp.	83
3	erenumab.mp.	160
4	exp erenumab	155
5	1582205-90-0.rn.	152
6	or/1-5	196
7	migrain*.mp.	62400
8	exp migraine/	55806

9	7 or 8	62400
10	random*.tw.	1322313
11	placebo*.mp.	416361
12	double-blind*.tw.	189500
13	or/10-12	1563532
14	6 and 9 and 13	135

Datenbank COCHRANE Central Register of Controlled Trials		
Suchoberfläche Ovid		
Datum der Suche 06.09.2018		
Zeitsegment 1991—August 2018		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	amg334.mp.	8
2	(amg adj "334").mp.	41
3	Erenumab.mp.	70
4	or/1-3	83
5	migrain*.mp.	4870
6	exp migraine disorders/	2218
7	5 or 6	4870
8	4 and 7	77

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht durchgeführt

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht durchgeführt

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht durchgeführt

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Recherchen alle am 03.09.2018

<http://clinicaltrials.gov/>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Search Terms = (erenumab OR amg334 OR amg-334 OR amg 334) AND migraine	13

www.clinicaltrialsregister.eu

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Search Terms= (erenumab OR amg334 OR amg-334 OR amg 334) AND migraine	8

<http://www.who.int/trialsearch>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Search Terms= amg334 AND migraine OR amg-334 AND migraine OR amg 334 AND migraine OR erenumab AND migraine OR amg AND migraine	70 records for 19 trials found

<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	AMG334 oder AMG 334 oder AMG-334 oder Erenumab und Migraine	Im Feld: Active substance Im Feld: Active substance Im Feld: Active substance Im Feld: Active substance Im Feld: Medical condition

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht durchgeführt

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht durchgeführt

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht durchgeführt

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Keine RCT**

1. M Ashina, D Dodick, P J Goadsby, U Reuter, S Silberstein, F Zhang, J R Gage, S Cheng, D D Mikol, R A Lenz. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*, 89(12), 1237 (2017)

Narrativer Review

2. Anonymous. Erenumab (Aimovig) for migraine prevention. *Medical Letter on Drugs & Therapeutics*, 60(1549), 101 (2018)

Vergleichsmedikation ist nicht relevant oder wurde nicht adäquat angewendet

3. DC Buse, RB Lipton, Y Hallstrom, U Reuter, SJ Tepper, F Zhang, S Sapiro, H Picard, D D Mikol, R A Lenz. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia*, 333102418789072 (2018)
4. DW Dodick, M Ashina, J L Brandes, D Kudrow, M Lanteri-Minet, V Osipova, K Palmer, H Picard, D D Mikol, R A Lenz. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*, 38(6), 1026 (2018)
5. H Sun, DW Dodick, S Silberstein, P J Goadsby, U Reuter, M Ashina, J Saper, R Cady, Y Chon, J Dietrich, R Lenz. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurology*, 15(4), 382 (2016)
6. Hoon J de, Hecken A Van, C Vandermeulen, L Yan, B Smith, JS Chen, E Bautista, L Hamilton, J Waksman, T Vu, G Vargas. Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose, and Multiple-dose Studies of Erenumab in Healthy Subjects and Patients With Migraine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 103(5), 815 (2018)
7. M Ashina, S Tepper, J L Brandes, U Reuter, G Boudreau, D Dolezil, S Cheng, F Zhang, R Lenz, J Klatt, D D Mikol. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic

- migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 333102418788347 (2018)
8. M. Hou, H. Xing, Y. Cai, B. Li, X. Wang, P. Li, X. Hu, J. Chen. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Headache and Pain*, 18(1), (2017)
 9. PJ Goadsby, U Reuter, Y Hallstrom, G Broessner, JH Bonner, F Zhang, S Sapra, H Picard, DD Mikol, RA Lenz. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2123 (2017)
 10. S Khan, A Olesen, M Ashina. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. *Cephalalgia*, 333102417741297 (2017)
 11. S Tepper, M Ashina, U Reuter, JL Brandes, D Dolezil, S Silberstein, P Winner, D Leonardi, D Mikol, R Lenz. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurology*, 16(6), 425 (2017)
 12. Y Zhu, Y Liu, J Zhao, Q Han, L Liu, X Shen. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurological Sciences*, (2018)

Keine patientenrelevanten Endpunkte

13. T Vu, P Ma, JS Chen, Hoon J de, Hecken A Van, L Yan, LS Wu, L Hamilton, G Vargas. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship of Erenumab (AMG 334) and Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow in Healthy and Migraine Subjects. *Pharmaceutical Research*, 34(9), 1784 (2017)

Keine Volltextpublikation

14. NCT01688739. Ascending Single Doses of AMG 334 in Healthy Subjects and Migraine Patients A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 334 in Healthy Subjects and Migraine Patients <https://clinicaltrials.gov/show/nct01688739>. (2012)
15. NCT01723514. Ascending Multiple-Doses of AMG 334 in Healthy Subjects and in Migraine Patients Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 334 in Healthy Subjects and in Migraine Patients <https://clinicaltrials.gov/show/nct01723514>. (2012)

16. NCT02483585. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 Compared to Placebo in Migraine Prevention A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention <https://clinicaltrials.gov/show/nct02483585>. (2015)
17. NCT03096834. A Study Evaluating the Effectiveness of AMG 334 Injection in Preventing Migraines in Adults Having Failed Other Therapies A 12-week Double-blind, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous AMG 334 Against Placebo in Adult Episodic Migraine Patients Who Have Failed Prophylactic Migraine Treatments <https://clinicaltrials.gov/show/nct03096834>. (2017)

Laufende Studie

18. NCT03333109. Study of Efficacy and Safety of AMG 334 in Adult Episodic Migraine Patients A 12-week Double-blind, Randomized, Multi-center Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous AMG 334 Against Placebo in Adult Episodic Migraine Patients (EMPOwER) <https://clinicaltrials.gov/show/nct03333109>. (2017).
19. NCT02630459. A Safety and Efficacy Study to Evaluate AMG 334 in Migraine Prevention A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention <https://clinicaltrials.gov/show/nct02630459>. (2015).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht durchgeführt

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht durchgeführt

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht durchgeführt

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In den Studienregistern wurden insgesamt 97 Studien identifiziert. Davon wurden 70 als Duplikate ausgeschlossen.

Keine RCT

1. A Study of the Effects of AMG 334 to Prevent Migraine Headaches. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005311-27-DE> (2014/04/02/)
2. A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174861> (2014/06/26/)
3. An Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 334. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005311-27 (2015/04/08/)

Patientenpopulation, Fragestellung der Studie nicht in der Indikation oder Anwendungsgebietes des Medikamentes

4. A Phase I, Randomized, Open-label, Multiple-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 334 in Children and Adolescents With Migraine. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000923-15 (2018/06/14)
5. Treadmill Cardiovascular Safety Study of Erenumab (AMG 334) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02575833> (2015/10/15)
6. AMG 334 20160172 Pediatric Migraine PK Study. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499119> (2018/04/17/)
7. AMG 334 Plus Combined Oral Contraceptive Drug Interaction Study in Healthy Females. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792517> (2016/06/07/)

Intervention ist nicht relevant oder wurde nicht adäquat angewendet

8. Ascending Single Doses of AMG 334 in Healthy Subjects and Migraine Patients. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688739> (2012/09/20/)
9. To Evaluate the Blockade of CGRP in Preventing PACAP-38 Induced Migraine-like Attacks With AMG 334 in Migraine Patients. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542605> (2015/09/07/)
10. A Phase 2a Study of AMG 301 in Migraine Prevention. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000630-57-DE> (2017/07/04/)
11. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 301 in Migraine Prevention. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03238781> (2017/08/01/)

Vergleichsmedikation ist nicht relevant oder wurde nicht adäquat angewendet

12. A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952574> (2013/09/30/)
13. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001707-36 (2014/02/26/)
14. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005331-90 (2013/08/14/)
15. A Safety and Efficacy Study to Evaluate AMG 334 in Migraine Prevention. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630459> (2015/12/15/)
16. A Study of the Effects of AMG 334 to Prevent Migraine Headaches. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001707-36-DE> (2013/11/12/)
17. A Study of the Effects of AMG 334 to Prevent Migraine Headaches. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005331-90-DE> (2013/04/29/)
18. A Study of the Effects of AMG 334 to Prevent Migraine Headaches. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004464-38-DE> (2015/05/29/)

19. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066415> (2014/02/19/)
20. Ascending Multiple-Doses of AMG 334 in Healthy Subjects and in Migraine Patients. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723514> (2012/11/08/)
21. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456740> (2015/05/28/)
22. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) Compared to Placebo in Migraine Prevention. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483585> (2015/06/29/)

Studiendauer zu kurz

23. Phase I, Double-Blind, Placebo, MAD Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK, and PD of AMG 333 in Healthy Subjects and Migraine Subjects. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02132429> (2014/05/05/)
24. Single-Ascending Dose Study of AMG 333 in Healthy Subjects and Subjects With Migraines. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953341> (2013/09/26/)

Laufende Studie

25. A Safety and Efficacy Study to Evaluate AMG 334 in Migraine Prevention. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630459> (2015/12/11/)
26. Study of Efficacy and Safety of AMG 334 in Adult Episodic Migraine Patients. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333109> (2017/11/06/)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht durchgeführt

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht durchgeführt

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht durchgeführt

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-131 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-131 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-131 (Anhang): Studiendesign und -methodik für LIBERTY-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel dieser Studie bestand darin, die Sicherheit und Wirksamkeit von AMG334 im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit episodischer Migräne zu bestimmen, bei denen bereits 2-4 prophylaktische Therapien nicht erfolgreich waren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	12-wöchige, randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie mit 2 Behandlungsarmen bei Patienten mit episodischer Migräne und 2-4 fehlgeschlagenen prophylaktischen Therapien in der Anamnese.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Baseline (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 Vor Einschluss des ersten Patienten: Veränderung der Dosis von 70 mg zu 140 mg und Änderung der Fallzahl entsprechend der aktualisierten Fallzahlkalkulation.</p> <p>Amendment 2 Nach Abschluss der Rekrutierung: Aufgrund einer HTA-Beratung und wegen des EU-weiten Harmonisierungsverfahrens für Amitriptylin wurde eine zusätzliche explorative Analyse aufgenommen. Von dieser Änderung waren weder das primäre Ziel, noch die Population oder primäre und sekundäre Endpunkte der Studie betroffen.</p> <p>Amendment 3 Verlängerung der OLE Phase</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Erwachsene: Alter ≥ 18 - ≤ 65 Jahre</p> <p>Dokumentierte Migräne in der Vorgeschichte über mindestens 12 Monate vor dem Screening entsprechend der International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-12)</p> <p>Durchschnittlich 4 bis 14 Tage/Monate mit Migränesymptomen (basierend auf den ICHD-12-Kriterien) über die letzten 3 Monate vor dem Screening basierend auf entsprechenden Berichten</p> <p><15 Tage/Monat mit Kopfschmerzsymptomen (d. h. Migräne und andere als Migräne)</p> <p>Die Patienten müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2-4 der folgenden prophylaktischen Migränebehandlungen fehlgeschlagen: Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin, Valproat/Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan, lokal angewandte Produkte (z. B. Oxeteron oder Pizotifen) - Therapieversagen auf eine UND Therapieversagen auf oder keine Eignung für eine zweite der folgenden Substanzen: Propranolol ODER Metoprolol, Topiramat, Flunarizin - Therapieversagen auf oder keine Eignung für Valproat oder Divalproex <p>Dabei sind die folgenden Definitionen anzuwenden:</p> <p>Therapieversagen aufgrund von mangelnder Wirksamkeit ist definiert als „keine bedeutende Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit nach Einnahme der entsprechenden Medikation für eine adäquate Zeit (mindestens 2 bis 3 Monate werden von den Behandlungsleitlinien der European Headache Federation empfohlen) in allgemein anerkannten Dosierungen basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes innerhalb der letzte 5 Jahre vor dem Screening“</p> <p>Therapieversagen aufgrund von mangelnder Verträglichkeit ist definiert als „dokumentierter Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse durch das entsprechende Arzneimittel zu irgendeiner Zeit vor der Studie“</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>„Nicht geeignet“ zum Zwecke der Studie ist definiert als „der Patient wird aus medizinischen Gründen für eine Therapie als nicht geeignet betrachtet, solche Gründe können Kontraindikationen oder Vorsichtsmaßnahmen im lokalen Label, nationalen Leitlinien oder anderer lokal bindender Dokumente oder anderer medizinisch relevante Gründe“, bestätigt durch den behandelnden Arzt.</p> <p>Während der Baseline-Phase:</p> <p>Migränehäufigkeit liegt zwischen 4 bis 14 Migränetagen, bestätigt durch das elektronische Migränetagebuch (eDiary)</p> <p>Mindestens 80%ige Compliance beim Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Älter als 50 Jahre bei Ausbruch der Migräne</p> <p>Unfähig, die Migräne von anderen Kopfschmerzen zu unterscheiden</p> <p>Cluster-Kopfschmerz oder hemiplegischer Migränekopfschmerz in der Vorgeschichte</p> <p>Therapieversagen auf bereits mehr als 4 der folgenden prophylaktische Migränetherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin, Valproat/Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan, lokal angewandte Produkte (z. B. Oxetanon oder Pizotifen) <p>Anwendung einer medikamentösen Migräneprophylaxe innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder eines Migräne Medizinprodukts oder einer Anwendung innerhalb eines Monats vor Beginn der Baseline-Phase oder während der Baseline-Phase</p> <p>Vorangegangene Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A im Kopf- oder Nackenbereich (einschließlich kosmetischer oder anderer zugelassener Indikationen für Botox®) innerhalb von 4 Monaten vor Beginn der Baseline-Phase</p> <p>Anwendung eines der folgenden Arzneimittel unabhängig von der Indikation ein Monate vor Beginn der Baseline-Phase oder während der Baseline-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergotamine oder Triptane an ≥ 10 Tagen/ Monat oder - Einfache Schmerzmittel (NSAIDs, Acetaminophen, Paracetamol) an ≥ 15 Tagen/ Monat oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Opioid- oder butalbitalhaltige Schmerzmitteln an ≥ 4 Tagen/Monat</p> <p>Falls während der Studie eine durch das Studiendesign ausgeschlossene Medikation oder Medizinprodukt (z.B. okzipitale Nervenstimulatoren, transkranielle Magnetstimulation) benötigt wird</p> <p>Aktive chronische Schmerzsyndrome (z.B. Fibromyalgie oder chronischer Beckenschmerz)</p> <p>Vorliegen einer schweren psychiatrischen Erkrankung (wie Schizophrenie, bipolare Störung oder Typ-B-Persönlichkeitsstörung, welche die Fähigkeit, klinische Ergebnisse richtig zu berichten, beeinträchtigen) – aktuell oder in der Vorgeschichte</p> <p>Vorliegen von Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening, basierend auf der Krankenakte oder vom Patienten selbst berichtet</p> <p>Aktuelles Vorliegen einer Depression basierend auf einem BDI-II Gesamtscore von >19 beim Screening. Patienten mit einer Angststörung und/oder einer Depression dürfen an der Studie teilnehmen, sofern sie von ihrem Prüfarzt als stabil eingeschätzt werden und <u>nicht mehr als eine</u> Medikation pro Erkrankung einnehmen. Diese Patienten müssen über 3 Monate vor Beginn der Baseline-Phase auf einer stabilen Dosis eingestellt sein.</p> <p>Vorgeschichte einer Anfallserkrankung oder andere schwerwiegende neurologische Erkrankungen außer Migräne</p> <p>Auswahl „JA“ bei Item 4 oder 5 im Abschnitt Suizidgedanken auf der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), wenn diese Gedanken in den vergangenen 6 Monaten auftraten oder „JA“ bei irgendeinem Item im Abschnitt Suizidales Verhalten außer „Non-Suicidal Self-Injurious Behavior“, wenn dieses Verhalten in den vergangenen 2 Jahren auftrat.</p> <p>Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina pectoris oder Koronararterien-Bypass Operation oder andere Revaskularisationsoperationen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening</p> <p>Diagnostizierte Anomalien im EKG-, die ein bedeutsames Sicherheitsrisiko für Studienteilnehmer darstellen – aktuell oder in der Vorgeschichte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorgeschichte einer Malignität eines Organ-systems (außer Basalzellkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ), behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre, unabhängig davon, ob es Anhaltspunkte für lokales Wiederauftreten oder Metastasen gibt</p> <p>Lebererkrankung aus der Vorgeschichte oder Gesamtbilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$ or ALT or AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, festgestellt durch das Zentrallabor beim Screening</p> <p>Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>Gebärfähige Frauen, definiert als alle Frauen, die physiologisch dazu in der Lage sind, schwanger zu werden außer sie wenden eine hoch effektive Methode der Kontrazeption während der Behandlung mit und für 110 Tage nach Beendigung der Applikation der Studienmedikation, an. Hoch effektive Kontrazeptionsmethoden schließen die folgenden ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vollständige Abstinenz (wenn es im Einklang mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin steht). Periodische Abstinenz (z.B. nach Kalender, Ovulation, symptothermaler Methode, Post-Ovulation-Methoden) und Coitus interruptus stellen keine akzeptierten Methoden der Kontrazeption dar - Weibliche Sterilisation (operative bilaterale Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie), vollständige Hysterektomie oder Tubenligatur mindestens 6 Wochen vor Applikation der Studienmedikation. Bei Vorliegen einer Ovariectomie allein muss eine Untersuchung der Hormonlevel zum Ausschluss einer Schwangerschaft durchgeführt werden. - Männliche Sterilisation (mindestens 6 Monate vor dem Screening). Bei weiblichen Studienteilnehmern sollte der vasktomierte männliche Partner der einzige Partner sein. - Anwendung einer oralen (Östrogen und Progesteron), injizierten oder implantierten hormonellen Kontrazeptionsmethode oder Einsetzen eines Intrauterinpeessars oder einer Hormonspirale oder andere Formen der hormonellen Kontrazeption mit vergleichbarer Wirksamkeit (Versagensrate $< 1 \%$), z.B. Vaginalring oder Verhütungspflaster

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Kommt eine orale Kontrazeptionsmethode zum Einsatz, sollte die Frau vor Einnahme der Studienmedikation mindestens über 3 Monate stabil eingestellt sein</p> <p>Frauen werden nach 12 Monaten natürlicher (spontaner) Amenorrhö mit einem passenden klinischen Profil (z.B. passendes Alter, vasomotorische Symptome) als postmenopausal und nicht gebärfähig betrachtet oder wenn sie eine operative bilaterale Ovariectomie (mit oder ohne Hysterektomie), vollständige Hysterektomie oder Tubenligatur mindestens 6 Wochen vor Applikation der Studienmedikation hatten. Bei Vorliegen einer Ovariectomie allein muss eine Untersuchung der Hormonlevel zum Ausschluss einer Schwangerschaft durchgeführt werden.</p> <p>Einnahme anderer Prüfpräparate innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Studieneinschluss oder bevor der erwartete pharmakodynamische Effekt auf den Ausgangswert zurückgeht, je nach dem, was länger dauert</p> <p>Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation oder den Hilfsstoffen in der Vorgeschichte</p> <p>Jegliche frühere Exposition gegenüber Prüfpräparaten mit Wirkung auf CGRP einschließlich früherer AMG334-Studien</p> <p>Nach bestem Wissen des Patienten oder Prüfarztes ist es unwahrscheinlich, dass der Patient dazu in der Lage ist, alle vom Protokoll vorgegebenen Studienvisiten oder –prozeduren zu absolvieren und/oder alle nötigen Studienverfahren zu erfüllen (z.B. eigenständiges Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs).</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, Durchführung in 59 Studienzentren in folgenden 16 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Doppelblinde Behandlungsphase: Zwei Injektionen von jeweils 70 mg AMG334 (entsprechend einer Gesamtdosis von 140 mg) oder Placebo wurden bei jeder Dosierungsvisite (Tag 1, Wochen 4 und 8) durch qualifizierte Studienmitarbeiter appliziert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In der offenen Behandlungsphase werden zwei Injektionen von jeweils 70 mg AMG334 (entsprechend einer Gesamtdosis von 140 mg) bei jeder Dosierungsvisite (Wochen 12, 16, 20, 24 usw.) durch qualifizierte Studienmitarbeiter appliziert.</p> <p>Die Dosis des Prüfpräparats war fix und wurde nicht für einzelne Patienten während der Studie angepasst. Es gab keine zeitlichen Einschränkungen bei der Administration (z.B. zeitliche Nähe zu Mahlzeiten, Schlafenszeiten oder Aktivitäten)</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Erreichen einer mindestens 50 %igen Reduktion der Migränetage/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase (50 %-Responderrate) vs. Baseline</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Veränderung der Migränetage/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung in der Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ des MPFID im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung in der Domäne „Physische Beeinträchtigung“ des MPFID im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung der Tage/Monat mit Akutmedikation für Migräne im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Erreichen einer mindestens 75 %igen Reduktion der Migränetage/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase (75 %-Responderrate) vs. Baseline</p> <p>Erreichen einer 100 %igen Reduktion der Migränetage/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase (100 %-Responderrate) vs. Baseline</p> <p>Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Anti-Drug-Antikörpern in dieser Patientenpopulation</p> <p>Explorative Zielkriterien der doppelblinden Behandlungsphase:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung der Migränetage/Monat von Baseline zu jedem Monat der doppelblinden Behandlungsphase</p> <p>Kumulative Veränderung der Migränetage/Monat zu Baseline während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase</p> <p>Veränderung der Migräneattacken/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung der „Tage mit Beeinträchtigung“/Monat gemessen mit dem MPFID im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung im HIT6 im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung der EQ-5D-5L Lebensqualität im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung im WPAI-Headache Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der Aktivität und Subscores im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline</p> <p>Veränderung im BDI-II-Wert von Baseline bis Monat 3</p> <p>Veränderung der CGRP-Blutwerte von Baseline bis Monat 3 als potenzieller PD Biomarker in Korrelation mit Wirksamkeitsendpunkten</p> <p>Subgruppenanalyse des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte an Monat 3 bei Patienten mit Therapieversagen auf oder nicht-Eignung für multiple spezifische Prophylaktika (Propranolol oder Metoprolol, Topiramat, Flunarizin, Amitriptylin und Valproat)</p> <p>Explorative Zielkriterien in der offenen Phase:</p> <p>Veränderung der Migränetage/Monat von Baseline in der offenen Phase, Erreichen einer mindestens 50/75/100 %igen Reduktion der Migränetage/Monat von Baseline in der offenen Phase (50/75/100 %-Responderrate)</p> <p>Veränderung der Scores des MPFID, HIT-6, EQ-5D-5L, WPAI-Headache und BDI-II von Baseline in der offenen Phase</p> <p>Veränderung der Migränetage/Monat von Woche 12 bis 24 bei Patienten, die von Placebo auf AMG334 140 mg wechseln</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erreichen einer mindestens 50 %igen Reduktion der Migränetage/Monat von Woche 12 bis 24 bei Patienten, die von Placebo auf AMG334 140 mg wechseln</p> <p>Veränderung in der Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ des MPFID von Woche 12 bis 24 bei Patienten, die von Placebo auf AMG334 140 mg wechseln</p> <p>Veränderung in der Domäne „Physische Beeinträchtigung“ des MPFID von Woche 12 bis 24 bei Patienten, die von Placebo auf AMG334 140 mg wechseln</p> <p>Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Anti-Drug-Antikörpern</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Baseline, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einem zweiseitigen alpha-Level von 0,05, mit 90 %iger Power, werden 220 Patienten (n=110 pro Behandlungsgruppe) benötigt, um eine in etwa 20 %ige absolute Verbesserung der Responderrate – definiert als 50 %ige Reduktion der Migränetage – benötigt, wenn man von einer 18 %-Responderrate in der Placebogruppe ausgeht (äquivalent zu einer OR=2,8). Dieser Fallzahlberechnung lag die Annahme zugrunde, dass ein ähnlicher Behandlungseffekt wie in einer früheren AMG334-Studie zu episodischer Migräne erzielt werden soll.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend. Zwischenanalyse war keine geplant, die Studie wurde regelhaft zu Ende geführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern stratifiziert nach Migränetagen automatisiert, erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war nach der monatlichen Migränekopfschmerzhäufigkeit stratifiziert: 4-7 Migränetage/Monat während der Baseline-Phase vs. 8-14 Migränetage/Monat während der Baseline-Phase.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Um sicherzustellen, dass die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen unverzerrt blieb und vor Patienten und Prüfarzten sowie deren Mitarbeitern geheim gehalten werden konnte, wurden die Randomisierungsnummern mit folgendem Vorgehen generiert. Eine Randomisierungsliste wurde vom Interactive Response Technology (IRT)-Provider unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern stratifiziert nach Migränetagen automatisiert, erstellt. Diese Randomisierungsnummern sind mit den unterschiedlichen Behandlungsarmen verbunden und diese wiederum mit Medikationsnummern. Eine separate Medikationsliste wurde von oder unter der Verantwortlichkeit von Novartis Drug Supply Management unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Medikationsnummern zu Packungen mit dem Prüfpräparat automatisiert, erstellt.</p> <p>Der Randomisierungsplan für die Patienten wurde von einem Mitglied der Randomisierungsgruppe überprüft und freigegeben.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Zur Visite 101 wurden alle Patienten mit einem IRT-System in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierungsliste wurde vom IRT-Provider erstellt. Der Prüfarzt oder sein Vertreter kontaktierte das IRT nachdem er bestätigt hatte, dass der Patienten alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Das IRT teilte dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die verwendet wurde, um den Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuordnen und um eine Medikationsnummer für das erste Paket an Studienmedikation für diesen Patienten zu bestimmen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Patienten, Prüffärzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office. 2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren. <p>Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe Punkt 2 bei Item 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für die Analyse des primären Endpunkts wurde die 50 %-Responderrate hinsichtlich der Anzahl an Migränetagen/Monat zwischen Baseline und Monat 3 zwischen den Behandlungsgruppen AMG334 vs. Placebo verglichen.</p> <p>Um den Zusammenhang zwischen der 50 %-Responderrate und der Behandlung bewerten zu können, wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test angewandt, stratifiziert nach der Migränehäufigkeit (4-7 und 8-14 Migränetage/Monat) mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05. Der p-Wert des Tests sowie das geschätzte Odds Ratio zwischen AMG334 und Placebo mit dazugehörigem 95 %-Konfidenzintervall wurden berichtet. Patienten ohne Angaben zu Migränetagen/Monat an Monat 3 wurden als Non-Responder ausgewertet</p> <p>Für die Sensitivitätsanalyse kamen zwei Modelle zum Einsatz:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Logistische Regression, wobei Patienten mit fehlenden Angaben zu Migränetagen/Monat an Monat 3 als Non-Responder imputiert wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(2) General linear mixed model (GLMM) ohne Imputation von fehlenden Angaben zu Migränetagen/Monat an Monat 3.</p> <p>Zusätzlich wurden multiple Imputationstechniken unter Anwendung von Missing-at-random- und Missing-not-at-random-Ansätzen eingesetzt um die Auswirkung fehlender Daten auf die Interpretation der Ergebnisse der doppelblinden Behandlungsphase abzuschätzen.</p> <p>Für die Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden die Responderraten analog zur Methode für den primären Endpunkt ausgewertet. Kontinuierliche Endpunkte wurden mit einem linearen Modell mit gemischten Effekten einschließlich Behandlungsgruppe, Baselinewert, Stratum, Visite und Interaktion der Behandlungsgruppe mit der Visite analysiert – ohne Imputation fehlender Werte.</p> <p>Für die Analysen der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen betroffener Patienten nach Systemorganklasse und Preferred Term pro Behandlungsgruppe in der doppelblinden Behandlungsphase ausgewertet. Veränderungen in Laborwerten und Vitalzeichen ab Baseline wurden pro Visite und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Inzidenz und Häufigkeit von Patienten, die Anti-AMG334-Antikörper entwickeln, wurde zu jeder Zeit tabellarisch pro Behandlungsgruppe für die doppelblinde Behandlungsphase dargestellt.</p> <p>Für die offene Behandlungsphase wurden an die Follow-Up-Zeit angepasste Inzidenzraten von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen insgesamt und pro randomisierte Behandlungsgruppe ausgegeben. Subgruppenanalysen (ggf. nach Altersgruppe, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht und Region) wurden für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Laborwerte und Vitalzeichen wurden über die Zeit zusammengefasst und als Shift-Tabellen ausgegeben.</p> <p>Die explorativen Endpunkte wurden während der doppelblinden Behandlungsphase wie folgt ausgewertet: Kontinuierliche Endpunkte wurden mit einem linearen Modell mit gemischten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Effekten einschließlich Behandlungsgruppe, Baselinewert, Stratum, Visite und Interaktion der Behandlungsgruppe mit der Visite analysiert – ohne Imputation fehlender Werte. Der Behandlungsunterschied zwischen AMG334 und Placebo wurde mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert berichtet. Für die Analyse der explorativen Endpunkte in der offenen Behandlungsphase wurde pro Behandlungsgruppe pro Visite deskriptive Statistik ausgegeben. Bei kontinuierlichen Endpunkten beinhaltet dies die Anzahl der Patienten, Mittelwert und Standardfehler. Bei kategoriellen Endpunkten wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Keine formalen Tests wurden durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden an Woche 12 in den folgenden Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Alter (<46 Jahre vs. ≥46 Jahre) -Geschlecht (weiblich vs. männlich) -Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat) <p>Abgesehen von diesen und der Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse in der offenen Behandlungsphase (siehe 12a) waren keine weiteren Subgruppenanalysen a priori definiert. Sensitivitätsanalysen sind bereits unter 12a beschrieben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten Abbildung 3
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gesamt: n=246 ○ AMG334: n=121 ○ Placebo: n=125 b) Gesamt: n=243 ○ AMG334: n=119 ○ Placebo: n=124 c) Gesamt: n=200 ○ AMG334: n=119 ○ Placebo: n=124
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	3 Patienten haben die Studie nach Randomisierung abgebrochen und keine Studienmedikation erhalten
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening Phase: 0-2 Wochen Baseline-Phase: 4 Wochen Doppelblinde Behandlungsphase: 12 Wochen Offene Behandlungsphase: 156 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete gemäß Protokoll nach der Durchführung der letzten Visite für den letzten randomisierten Patienten.
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: Studienprotokoll und Studienbericht LIBERTY (31, 43)		

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

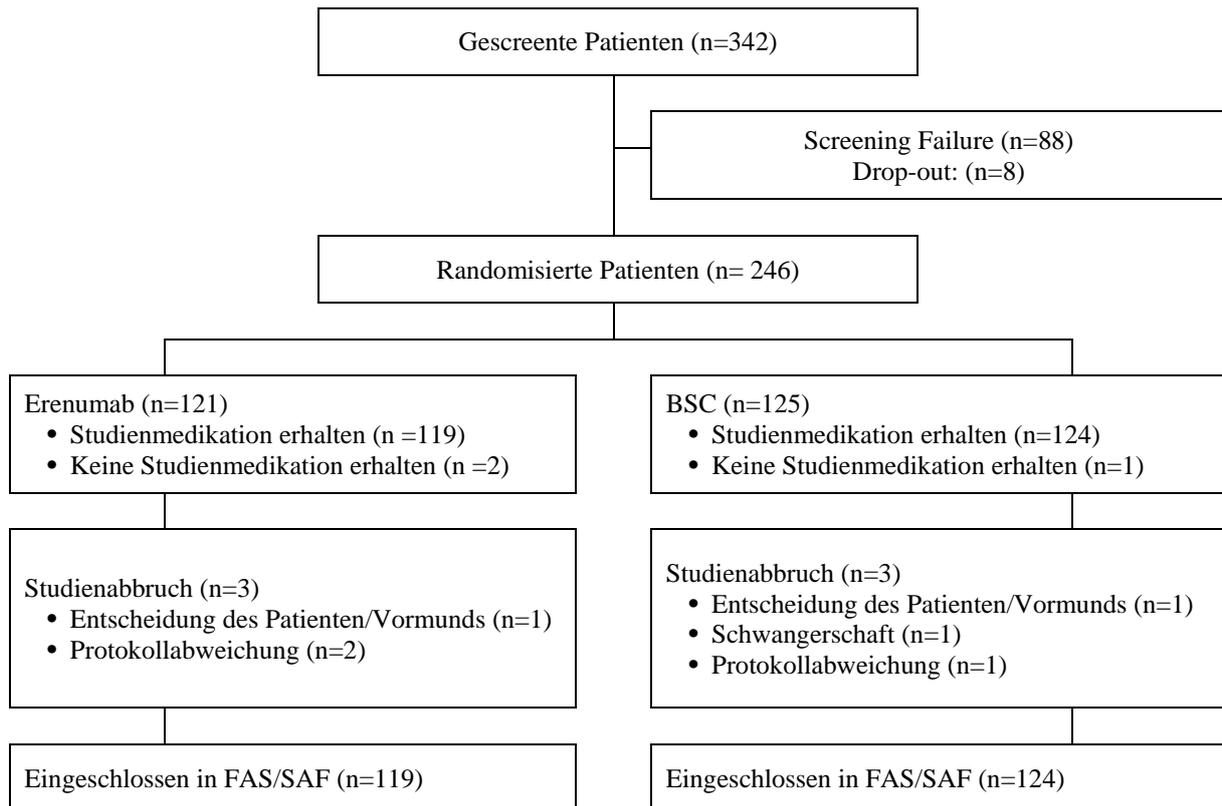


Abbildung 3: Flussdiagramm der Patienten in der LIBERTY-Studie (Studienpopulation)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-132 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für LIBERTY-Studie

Studie: CAMG334A2301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll zur LIBERTY-Studie	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

A: Studiendesign: 12-wöchige, randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie mit 2 Behandlungsrmen bei Patienten mit episodischer Migräne und Therapieversagen auf 2-4 vorangegangene Migränetherapien
Alle Patienten wurden randomisiert einem der beiden Behandlungsrme zugewiesen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Die Randomisierungsliste wird von einem validierten System erstellt (IRT: Interactive Response Technology), das automatisch eine zufällige Zuweisung auf einen der beiden Behandlungsrme unter Berücksichtigung des vordefinierten Verhältnisses vornimmt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**

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

A: Der Prüfarzt oder eine von ihm/ihr bestimmte Person kontaktierte das IRT System, nachdem bestätigt wurde, dass der Patient alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Das IRT wies dem Patienten daraufhin eine Randomisierungsnummer zu, mit der der Patient einem Behandlungsarm zugewiesen und eine eindeutige Packungsnummer für die ertse Applikation bestimmt wurde. Die Randomisierungsnummer wurde dem Anrufer nicht mitgeteilt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A: Das Verzerrungspotenzial wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte und die Studienbehandlung wurde für Patient und Behandler vollständig verblindet durchgeführt.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Migränetage/Monat****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Patienten, Prüfärzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Migränetage/Monat wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Migräneattacken/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Migränattacken/Monat wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Begründung für die Einstufung:

A: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: HIT-6**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Patienten, Prüfärzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HIT-6 wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: EQ-5D-5L (VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-5L (VAS) wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: MPFID**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Patienten, Prüfärzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Begründung für die Einstufung:

A: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MPFID wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: WPAI-Headache**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Patienten, Prüferärzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

A: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt WPAI-Headache wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Begründung für die Einstufung:

A: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Patienten, Prüfarzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Begründung für die Einstufung:

A: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Patienten, Prüfärzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz:

1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office.
2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren.

Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A: Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurde in der LIBERTY-Studie als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen . Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

- nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
 - Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
 - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*

- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: