

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Galcanezumab (Emgality®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

Migräne-Prophylaxe

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis Anhang G	14
Abbildungsverzeichnis	26
Abkürzungsverzeichnis.....	28
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	31
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	32
4.2 Methodik	50
4.2.1 Fragestellung	50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	54
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	58
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	58
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	58
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	59
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	60
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	62
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	64
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	64
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	65
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	86
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	88
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	91
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	94
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	96
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	96
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	99
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	103
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	106
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	130
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	131
4.3.1.3.1 Endpunkte aus den RCT EVOLVE-1, -2 und REGAIN.....	135
4.3.1.3.1.1 Mortalität	136
4.3.1.3.1.2 Morbidität	138
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	221
4.3.1.3.1.4 Sicherheit	236

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	251
4.3.1.3.2.1	Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests	252
4.3.1.3.2.2	Detaillierte Subgruppenanalysen für potenzielle Interaktionen	262
4.3.1.3.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen	285
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	292
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	304
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	304
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	304
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	304
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	305
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	305
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	307
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	307
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	307
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	307
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	308
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	308
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	309
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	310
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	310
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	310
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	311
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	311
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	311
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	311
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	312
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	312
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	313
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	327
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	328
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	328
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	328
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	328
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	329
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	331
4.7	Referenzliste.....	333
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		342
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		347
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		349

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	353
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	366
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	415
Anhang 4-G : Tabellen Anhang	471

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Teilpopulationen bzw. Fragestellungen und zugehörige ZVT	32
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Galcanezumab	34
Tabelle 4-3: Teilpopulationen bzw. Fragestellungen und zugehörige ZVT	51
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Galcanezumab	54
Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-6: Definition der Migräne- und Kopfschmerzvariablen in den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien.....	71
Tabelle 4-7: Statistische Methodik zur Auswertung der relevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens in den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien.....	82
Tabelle 4-8: Zusammenfassung der statistischen Methodik zu den Sensitivitätsanalysen	89
Tabelle 4-9: Subgruppen in den pivotalen Galcanezumab Studien	92
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-16: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation ITT Population C	119
Tabelle 4-17: Analysepopulationen der EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN Studien ..	120
Tabelle 4-18: Charakterisierung der ITT Population C in EVOLVE-1 und -2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-19: Charakterisierung der ITT Population C in REGAIN – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-20: Arzneimittel und Wirkstoffklasse der Vortherapien zur Migräne-Prophylaxe der Patienten in den EVOLVE-1 und -2 Studien (ITT Population C)	126
Tabelle 4-21: Arzneimittel und Wirkstoffklasse der Vortherapien zur Migräne-Prophylaxe der Patienten in der REGAIN Studie (ITT Population C)	127

Tabelle 4-22: Anteil der Patienten ($\geq 10\%$ in jeglichem Behandlungsarm basierend auf der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) mit begleitenden Arzneimitteln zur Behandlung der Migräne sowie Schmerzen anderer Ursachen in den EVOLVE-1 und -2 Studien (ITT Population C).....	128
Tabelle 4-23: Anteil der Patienten ($\geq 10\%$ in jeglichem Behandlungsarm) mit begleitenden Arzneimitteln zur Behandlung der Migräne sowie Schmerzen anderer Ursachen in der REGAIN Studie (ITT Population C)	128
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtmortalität.....	136
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C).....	137
Tabelle 4-29: Operationalisierung von monatlichen Migränekopfschmerztagen	138
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-31: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen von Endpunkten basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen	140
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	142
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	143
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	145
Tabelle 4-35: Operationalisierung von monatlichen Migränekopfschmerzstunden	147
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerzstunden in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	148
Tabelle 4-37: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerzstunden	149
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	150

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	151
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	153
Tabelle 4-41: Operationalisierung von monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Akutmedikation.....	155
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Akutmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-43: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen von Endpunkten basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Akutmedikation	157
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerz tage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	158
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerz tage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	159
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerz tage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	161
Tabelle 4-47: Operationalisierung von monatlichen Migränekopfschmerztagen mit migräneassoziierten Begleitsymptomen.....	163
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit migräneassoziierten Begleitsymptomen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-49: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen von Endpunkten basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit migräneassoziierten Begleitsymptomen.....	165
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerz tage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	166
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerz tage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	168

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	171
Tabelle 4-53: Operationalisierung von monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Aura... 174	
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Aura in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-55: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Aura	176
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	177
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	178
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	180
Tabelle 4-59: Operationalisierung von monatlichen Migränekopfschmerztagen mit prodromalen Symptomen	182
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit prodromalen Symptomen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-61: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit prodromalen Symptomen.....	184
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	185
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	186
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	188
Tabelle 4-65: Operationalisierung von monatlichen Kopfschmerztagen.....	190
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf monatlichen Kopfschmerztagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191

Tabelle 4-67: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen des Endpunkts basierend auf monatlichen Kopfschmerztage	192
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	193
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	194
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	196
Tabelle 4-71: Operationalisierung von monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage	198
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-73: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen des Endpunkts basierend auf monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage	200
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	201
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	202
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	204
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Patient Global Impression – Severity Scores	206
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf dem Patient Global Impression – Severity Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-79: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen des Endpunkts basierend auf Patient Global Impression – Severity Score	208
Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Veränderung des Patient Global Impression – Severity (PGI-S) Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	209

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Veränderung des Patient Global Impression – Severity (PGI-S) Scores zu Monat 3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	210
Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Veränderung des Patient Global Impression – Severity (PGI-S) Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	212
Tabelle 4-83: Operationalisierung des Patient Global Impression – Improvement Scores ...	214
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf dem Patient Global Impression – Improvement Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-85: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen des Endpunkts basierend auf Patient Global Impression – Improvement Score ...	216
Tabelle 4-86: Ergebnisse des Patient Global Impression – Improvement (PGI-I) Scores gemittelt über Monat 1-6 in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	217
Tabelle 4-87: Ergebnisse des Patient Global Impression – Improvement (PGI-I) Scores gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	218
Tabelle 4-88: Ergebnisse des PGI-I Scores gemittelt über Monat 1-6 in RCT EVOLVE-1/-2 (IPD-Meta-Analyse) bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	219
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Migraine-Specific Quality of Life Questionnaires ...	221
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte basierend auf dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Tabelle 4-91: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen von Endpunkten basierend auf dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire	223
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in einer Domäne des MSQ gemittelt über Monat 4-6 in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	226
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in einer Domäne des MSQ zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	228
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in einer Domäne des MSQ gemittelt über Monat 4-6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	232
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MSQ gemittelt über Monat 4-6 mit alternativer MID in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	233

Tabelle 4-96: Operationalisierung von jeglichen unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse nach SOC	236
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C).....	238
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C).....	239
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse nach SOC in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C).....	240
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse nach SOC in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C).....	243
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen in RCT EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C).....	246
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse nach SOC in RCT EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C).....	247
Tabelle 4-104: Übersicht der Interaktionsterme für patientenrelevante Endpunkte der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C).....	252
Tabelle 4-105: Übersicht der Interaktionsterme für MSQ-basierte Endpunkte in RCT EVOLVE-2 (ITT Population C).....	255
Tabelle 4-106: Übersicht der Interaktionsterme für patientenrelevante Endpunkte in RCT REGAIN (ITT Population C).....	256
Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse nach Region für Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag gemittelt über Monat 1-6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	262
Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse nach Alter und Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline für Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	263
Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse nach Ethnie I und Region für Anteil der Patienten mit $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	265

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse nach Alter für Anteil der Patienten mit 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	267
Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse nach Region für Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	268
Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht für Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	269
Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse nach Alter und Region für Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	270
Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse nach Alter, Aura zu Baseline, Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe und Geschlecht für Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	272
Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse nach Alter, Ethnie II und Region für Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	274
Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse nach Alter und Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe für Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	277
Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht für Veränderung des PGI-S Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	279
Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse nach Region für Veränderung des PGI-S Scores zu Monat 3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	280
Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse nach Region für Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score $\geq 25,0$ gemittelt über Monat 4-6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	281
Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse nach Alter und Region für Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score $\geq 8,3$ gemittelt über Monat 4-6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	282

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse nach monatlichen Migränekopfschmerztagen zu Baseline für den Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse nach SOC in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)	284
Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse nach Region für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)	285
Tabelle 4-123: Übersicht über relevante Subgruppeneffekte der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.....	286
Tabelle 4-124: Übersicht über relevante Subgruppeneffekte für MSQ-basierte Endpunkte in der EVOLVE-2 Studie	288
Tabelle 4-125: Übersicht über relevante Subgruppeneffekte der REGAIN Studie	289
Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	305
Tabelle 4-127: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	305
Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	305
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	306
Tabelle 4-130: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	306
Tabelle 4-131: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	308
Tabelle 4-132: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	308
Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	309
Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	311
Tabelle 4-135: Ableitung und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens (EVOLVE-1, -2, REGAIN, ITT Population C)	316
Tabelle 4-136: Überblick über die Effekte von Galcanezumab ggü. BSC (Placebo) in patientenrelevanten Endpunkten	326
Tabelle 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	327
Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für EVOLVE-1 Studie.....	366
Tabelle 4-139 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der EVOLVE-1 Studie.....	379
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für EVOLVE-2 Studie.....	382
Tabelle 4-141 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der EVOLVE-2 Studie.....	395
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für REGAIN Studie	398
Tabelle 4-143 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der REGAIN Studie.....	412
Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für EVOLVE-1 Studie.....	416

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für EVOLVE-2 Studie.....	432
Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für REGAIN Studie	448

Tabellenverzeichnis Anhang G

Anhang G-Tabelle 4-1: Ergebnisse für die Compliance für das ePRO Diary in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	471
Anhang G-Tabelle 4-2: Ergebnisse für die Compliance für das ePRO Diary in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	475
Anhang G-Tabelle 4-3: Ergebnisse für die Compliance für das ePRO Diary in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	479
Anhang G-Tabelle 4-4: Ergebnisse für die Compliance für das ePRO Diary in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	483
Anhang G-Tabelle 4-5: Art der in Deutschland zugelassenen Vortherapien (einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne und Valproinsäure entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K) zur Migräne-Prophylaxe nach Anzahl der Vortherapien in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	486
Anhang G-Tabelle 4-6: Art der in Deutschland zugelassenen Vortherapien (einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne und Valproinsäure entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K) zur Migräne-Prophylaxe nach Anzahl der Vortherapien in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	488
Anhang G-Tabelle 4-7: Art der in Deutschland zugelassenen medikamentösen Vortherapien (einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne und Valproinsäure entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K) zur Migräne-Prophylaxe nach Anzahl der Vortherapien in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	490
Anhang G-Tabelle 4-8: Art der in Deutschland zugelassenen Vortherapien (einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne und Valproinsäure entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K) zur Migräne-Prophylaxe (nach Anzahl der Vortherapien) in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	492
Anhang G-Tabelle 4-9: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	494
Anhang G-Tabelle 4-10: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	495
Anhang G-Tabelle 4-11: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	496

Anhang G-Tabelle 4-12: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	497
Anhang G-Tabelle 4-13: $\geq 30\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	498
Anhang G-Tabelle 4-14: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels logistischer Regression in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	499
Anhang G-Tabelle 4-15: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	503
Anhang G-Tabelle 4-16: $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels logistischer Regression in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	504
Anhang G-Tabelle 4-17: $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	508
Anhang G-Tabelle 4-18: 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels logistischer Regression in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	509
Anhang G-Tabelle 4-19: 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	513
Anhang G-Tabelle 4-20: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	514
Anhang G-Tabelle 4-21: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	515
Anhang G-Tabelle 4-22: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	516
Anhang G-Tabelle 4-23: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	517
Anhang G-Tabelle 4-24: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	518

Anhang G-Tabelle 4-25: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	519
Anhang G-Tabelle 4-26: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	520
Anhang G-Tabelle 4-27: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	521
Anhang G-Tabelle 4-28: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	522
Anhang G-Tabelle 4-29: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	523
Anhang G-Tabelle 4-30: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	524
Anhang G-Tabelle 4-31: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	525
Anhang G-Tabelle 4-32: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	526
Anhang G-Tabelle 4-33: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	527
Anhang G-Tabelle 4-34: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	528
Anhang G-Tabelle 4-35: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	529
Anhang G-Tabelle 4-36: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	530
Anhang G-Tabelle 4-37: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	531

Anhang G-Tabelle 4-38: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	532
Anhang G-Tabelle 4-39: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	533
Anhang G-Tabelle 4-40: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	534
Anhang G-Tabelle 4-41: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	535
Anhang G-Tabelle 4-42: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	536
Anhang G-Tabelle 4-43: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	537
Anhang G-Tabelle 4-44: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	538
Anhang G-Tabelle 4-45: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	539
Anhang G-Tabelle 4-46: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	540
Anhang G-Tabelle 4-47: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	541
Anhang G-Tabelle 4-48: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	542
Anhang G-Tabelle 4-49: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	543

Anhang G-Tabelle 4-50: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	544
Anhang G-Tabelle 4-51: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	545
Anhang G-Tabelle 4-52: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	546
Anhang G-Tabelle 4-53: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	547
Anhang G-Tabelle 4-54: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	548
Anhang G-Tabelle 4-55: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	549
Anhang G-Tabelle 4-56: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	550
Anhang G-Tabelle 4-57: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	551
Anhang G-Tabelle 4-58: Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	552
Anhang G-Tabelle 4-59: Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	553
Anhang G-Tabelle 4-60: Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	554
Anhang G-Tabelle 4-61: Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	555
Anhang G-Tabelle 4-62: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels logistischer Regression in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	556

Anhang G-Tabelle 4-63: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	560
Anhang G-Tabelle 4-64: Veränderung der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	561
Anhang G-Tabelle 4-65: Veränderung der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	562
Anhang G-Tabelle 4-66: Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	563
Anhang G-Tabelle 4-67: Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	564
Anhang G-Tabelle 4-68: Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	565
Anhang G-Tabelle 4-69: Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	566
Anhang G-Tabelle 4-70: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels logistischer Regression in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	567
Anhang G-Tabelle 4-71: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	571
Anhang G-Tabelle 4-72: Veränderung der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	572
Anhang G-Tabelle 4-73: Veränderung der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	573
Anhang G-Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Vollständigkeit für den PGI-S Fragebogen in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	574
Anhang G-Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Vollständigkeit für den PGI-S Fragebogen in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	575

Anhang G-Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Vollständigkeit für den PGI-S Fragebogen in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	576
Anhang G-Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Vollständigkeit für den PGI-S Fragebogen in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	577
Anhang G-Tabelle 4-78: Patient Global Impression – Severity Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	578
Anhang G-Tabelle 4-79: Patient Global Impression – Severity Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	579
Anhang G-Tabelle 4-80: Patient Global Impression – Severity Score zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	580
Anhang G-Tabelle 4-81: Patient Global Impression – Severity Score zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	581
Anhang G-Tabelle 4-82: Veränderung des Patient Global Impression – Severity Scores gemittelt über Monat 4-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	582
Anhang G-Tabelle 4-83: Veränderung des Patient Global Impression – Severity Scores zu Monat 3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	583
Anhang G-Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Vollständigkeit des PGI-I Fragebogen in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	584
Anhang G-Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Vollständigkeit des PGI-I Fragebogen in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	585
Anhang G-Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Vollständigkeit des PGI-I Fragebogen in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	586
Anhang G-Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Vollständigkeit des PGI-I Fragebogen in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	587
Anhang G-Tabelle 4-88: Patient Global Impression – Improvement Score zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	588
Anhang G-Tabelle 4-89: Patient Global Impression – Improvement Score zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	589

Anhang G-Tabelle 4-90: Patient Global Impression – Improvement Score zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	590
Anhang G-Tabelle 4-91: Patient Global Impression – Improvement Score zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	591
Anhang G-Tabelle 4-92: Patient Global Impression – Improvement Score gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	592
Anhang G-Tabelle 4-93: Patient Global Impression – Improvement Score gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	593
Anhang G-Tabelle 4-94: Ergebnisse für die Vollständigkeit des Migraine-Specific Quality of Life Questionnaires in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	594
Anhang G-Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Vollständigkeit des Migraine-Specific Quality of Life Questionnaires in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	595
Anhang G-Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Vollständigkeit des Migraine-Specific Quality of Life Questionnaires in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	596
Anhang G-Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Vollständigkeit des Migraine-Specific Quality of Life Questionnaires in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	597
Anhang G-Tabelle 4-98: MSQ Role Function-Restrictive Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	598
Anhang G-Tabelle 4-99: MSQ Role Function-Restrictive Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	599
Anhang G-Tabelle 4-100: MSQ Role Function-Restrictive Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	600
Anhang G-Tabelle 4-101: MSQ Role Function-Restrictive Domain Score zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	601
Anhang G-Tabelle 4-102: Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ gemittelt über Monat 4-6 mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	602

Anhang G-Tabelle 4-103: Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ gemittelt über Monat 4-6 mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	603
Anhang G-Tabelle 4-104: Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ zu Monat 3 mittels logistischer Regression in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	604
Anhang G-Tabelle 4-105: Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 25,0$ zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	605
Anhang G-Tabelle 4-106: Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 25,0$ zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	607
Anhang G-Tabelle 4-107: Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 17,14$ zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	609
Anhang G-Tabelle 4-108: Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	611
Anhang G-Tabelle 4-109: Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	612
Anhang G-Tabelle 4-110: Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	613
Anhang G-Tabelle 4-111: MSQ Role Function-Preventive Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	614
Anhang G-Tabelle 4-112: MSQ Role Function-Preventive Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	615
Anhang G-Tabelle 4-113: MSQ Role Function-Preventive Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	616
Anhang G-Tabelle 4-114: MSQ Role Function-Preventive Domain Score zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	617

Anhang G-Tabelle 4-115: Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ gemittelt über Monat 4-6 mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	618
Anhang G-Tabelle 4-116: Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ gemittelt über Monat 4-6 mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	619
Anhang G-Tabelle 4-117: Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ zu Monat 3 mittels logistischer Regression in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	620
Anhang G-Tabelle 4-118: Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	621
Anhang G-Tabelle 4-119: Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	623
Anhang G-Tabelle 4-120: Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	625
Anhang G-Tabelle 4-121: Veränderung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	627
Anhang G-Tabelle 4-122: Veränderung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	628
Anhang G-Tabelle 4-123: Veränderung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	629
Anhang G-Tabelle 4-124: MSQ Emotional Function Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	630
Anhang G-Tabelle 4-125: MSQ Emotional Function Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	631
Anhang G-Tabelle 4-126: MSQ Emotional Function Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	632

Anhang G-Tabelle 4-127: MSQ Emotional Function Domain Score zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	633
Anhang G-Tabelle 4-128: Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 10,6$ gemittelt über Monat 4-6 mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	634
Anhang G-Tabelle 4-129: Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 10,6$ gemittelt über Monat 4-6 mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	635
Anhang G-Tabelle 4-130: Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 10,6$ zu Monat 3 mittels logistischer Regression in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	636
Anhang G-Tabelle 4-131: Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	637
Anhang G-Tabelle 4-132: Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	639
Anhang G-Tabelle 4-133: Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	641
Anhang G-Tabelle 4-134: Veränderung des MSQ Emotional Function Domain Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	642
Anhang G-Tabelle 4-135: Veränderung des MSQ Emotional Function Domain Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	643
Anhang G-Tabelle 4-136: Veränderung des MSQ Emotional Function Domain Scores gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)	644
Anhang G-Tabelle 4-137: Veränderung des MSQ Total Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	645
Anhang G-Tabelle 4-138: Veränderung des MSQ Total Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	646

Anhang G-Tabelle 4-139: Veränderung des MSQ Total Scores gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C).....	647
Anhang G-Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE auf SOC und PT-Ebene in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C).....	648
Anhang G-Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE auf SOC und PT-Ebene in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)	652

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung A und B).....	101
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung C).....	102
Abbildung 4-3: Studiendesign der EVOLVE-1 Studie	116
Abbildung 4-4: Studiendesign der EVOLVE-2 Studie	117
Abbildung 4-5: Studiendesign der REGAIN Studie	118
Abbildung 4-6: Forest-Plots für Endpunkte zur Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)	146
Abbildung 4-7: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)....	154
Abbildung 4-8: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo).....	162
Abbildung 4-9: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)	173
Abbildung 4-10: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)	173
Abbildung 4-11: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo).....	181
Abbildung 4-12: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo).....	189
Abbildung 4-13: Forest-Plot für den Endpunkt $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)	197
Abbildung 4-14: Forest-Plot für den Endpunkt $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo).....	205
Abbildung 4-15: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung des PGI-S Scores der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)	213
Abbildung 4-16: Forest-Plot für den Endpunkt PGI-I Score der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo).....	220

Abbildung 4-17: Forest-Plot für den Endpunkt Verbesserung des MSQ Role Function- Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 25,0$ der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo).....	234
Abbildung 4-18: Forest-Plot für den Endpunkt Verbesserung des MSQ Role Function- Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo).....	234
Abbildung 4-19: Forest-Plot für den Endpunkt Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo).....	235
Abbildung 4-20: Forest-Plot für den Endpunkt Sicherheit – jegliche UE der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)	249
Abbildung 4-21: Forest-Plot für den Endpunkt Sicherheit – Infektionen und parasitäre Erkrankungen der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo).....	250
Abbildung 4-22: Forest-Plot für den Endpunkt Sicherheit – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)	250
Abbildung 4-23: Forest-Plot für den Endpunkt Sicherheit – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo).....	250
Abbildung 4-24: Patientenfluss in der EVOLVE-1 Studie	380
Abbildung 4-25: Patientenfluss in der EVOLVE-1 Studie bezogen auf die ITT Population C.....	381
Abbildung 4-26: Patientenfluss in der EVOLVE-2 Studie	396
Abbildung 4-27: Patientenfluss in der EVOLVE-2 Studie bezogen auf die ITT Population C.....	397
Abbildung 4-28: Patientenfluss in der REGAIN Studie	413
Abbildung 4-29: Patientenfluss in der REGAIN Studie bezogen auf die ITT Population C.	414

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Clinical Study Protocol (Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
eCRF	electronic Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE®	Excerpta Medica Database®
ePRO	electronic Patient Reported Outcome
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)
GMB	Galcanezumab
h	Stunden
HCRU	Health Care Resource Utilization
ICHD	International Classification of Headache Disorders
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IHS	International Headache Society (Internationale Kopfschmerzgesellschaft)
IPD	Individual Patient Data (Individualdaten)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Square
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE®	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimal Important Difference
MIDAS	Migraine Disability Assessment
Mittl.	mittlerer
MMRM	Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MSQ	Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n.a.	nicht verfügbar
n.e.	nicht evaluierbar
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs (nicht-steriodale Antirheumatika)
OR	Odds Ratio
Pat.	Patienten
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risiko Differenz
RR	relatives Risiko
SAC	Statistical Analysis Center
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardized mean difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event (unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
v	Version
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Anwendungsgebiet für Galcanezumab ist gemäß Zulassung die Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat.

Für die frühe Nutzenbewertung von Galcanezumab wurden entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende drei Teilpopulationen und zugehörige Fragestellungen berücksichtigt:

Tabelle 4-1: Teilpopulationen bzw. Fragestellungen und zugehörige ZVT

Teilpopulation bzw. Fragestellungen gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
Unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (<u>Teilpopulation A - Fragestellung A</u>).	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (<u>Teilpopulation B - Fragestellung B</u>).	Valproinsäure ^a oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A ^b
Patienten, die auf keine der für Fragestellung A und B festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (<u>Teilpopulation C - Fragestellung C</u>) ^c .	BSC
BSC: Best Supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. a: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; wenn eine Behandlung mit allen anderen für die Migräne-Prophylaxe zugelassenen Arzneimitteln einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. b: Entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne. c: In der Niederschrift vom 7. Mai 2018 führt der G-BA aus, dass im Rahmen einer Studie BSC (Placebo) infrage kommt, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen der ZVT, welche für Fragestellung A festgelegt wurden) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Der G-BA begründet dies mit dem Hinweis, dass in der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollten, aber es nicht vorausgesetzt werden kann, dass Patienten auf alle Therapieoptionen vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet waren oder diese nicht vertragen haben. BSC ist eine patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung (insbesondere Akuttherapie) zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität. In Studien wird diese im Kontrollarm zwecks Verblindung auch mit Placebo kombiniert.	

Zur Beantwortung der Fragestellung A und B wurden jeweils keine relevanten randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) identifiziert; indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

Zur Beantwortung der Fragestellung C erfolgte die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab (Intervention) ggü. Best Supportive Care (Placebo) hinsichtlich der medikamentösen Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten. Die Patienten müssen auf mindestens zwei der folgenden Migräne-Prophylaxen unterschiedlicher Wirkstoffklassen nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben: Metoprolol und/oder Propranolol (Antihypertensiva), Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker), Topiramate (Antikonvulsiva) und Amitriptylin (Antidepressiva).

Eine Therapie mit Best Supportive Care (BSC) ist eine patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung (insbesondere Akuttherapie) zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität. In Studien wird diese zwecks Verblindung auch mit Placebo kombiniert.

Datenquellen

Es wurde gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®) (inklusive „in-process & other non-indexed citations“)
- Excerpta Medica Database (EMBASE®)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf Vollpublikationen zu RCT, sowie auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt.

Es wurde eine systematische Suche in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Es erfolgte keine zeitliche Einschränkung der Suche.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl von relevanten Studien zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung A, B oder C wurden die in Tabelle 4-2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Galcanezumab

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat.	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Patientenpopulation entspricht nicht der Zulassung von Galcanezumab.
2	Intervention	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Galcanezumab gemäß Zulassung.	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Intervention abweichend.
3	Vergleichstherapie	<u>Fragestellung A:</u> Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung. <u>Fragestellung B:</u> Valproinsäure ^a oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A ^b unter Berücksichtigung der Zulassung bzw. der Arzneimittelrichtlinie (Anlage VI, Abschnitt K). <u>Fragestellung C:</u> Placebo ^c .	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Abweichende Vergleichstherapie.
4	Endpunkte	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Randomisierte kontrollierte Studien.	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
6	Studiendauer	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten.	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 3 Monaten.
7	Publikationstyp	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
8	Studienstatus	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
BSC: Best Supportive Care. a: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. b: Entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne. c: Da im Rahmen klinischer Studien BSC zwecks Verblindung auch mit Placebo kombiniert wird, diente bei der Selektion der Studien Placebo als Einschlusskriterium.			

Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche wurden für die Beantwortung der Fragestellung A und B keine RCT für den direkten Vergleich von Galcanezumab mit einer der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

Für die Beantwortung der Fragestellung C wurden folgende geeignete RCT identifiziert:

- EVOLVE-1 (NCT02614183, CGAG)
- EVOLVE-2 (NCT02614196, CGAH)
- REGAIN (NCT02614261, CGAI)

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

Das Verzerrungspotenzial der für die frühe Nutzenbewertung gemäß Fragestellung C herangezogenen EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht.

Es wurden Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Zur weiteren Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Parameter vorgenommen.

Folgende Outcomes wurden für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens betrachtet:

Mortalität

- Gesamtmortalität

Morbidität

- Monatliche Migränekopfschmerzstage
- Monatliche Migränekopfschmerzstunden
- Monatliche Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation
- Monatliche Migränekopfschmerzstage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen
- Monatliche Migränekopfschmerzstage mit Aura
- Monatliche Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen
- Monatliche Kopfschmerzstage
- Monatliche mittelgradige bis schwere Kopfschmerzstage
- Patient Global Impression – Severity (PGI-S) Score
- Patient Global Impression – Improvement (PGI-I) Score

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen, MSQ)

Sicherheit

- Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse (UE)
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten
- UE von besonderem Interesse nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gemäß Fragestellung C basiert auf den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien.

Studiendesign***EVOLVE-1 und EVOLVE-2***

Bei den Phase 3 EVOLVE-1 und -2 Studien handelte es sich um multizentrische, multinationale, placebokontrollierte RCT mit doppelblindem Parallelgruppen-Design bei erwachsenen Patienten mit episodischer Migräne nach International Classification of Headache Disorders Edition 3 beta (ICHD-3 beta). Die EVOLVE-1 und -2 Studien wurden als Schwesterstudien konzipiert und wiesen ein identisches Studiendesign auf. Der Unterschied zwischen den Studien bestand in der Verteilung der Studienzentren (EVOLVE-1: Nordamerika, EVOLVE-2: Nord- und Südamerika, Europa und Asien).

Die Behandlungsregime in den Galcanezumab (GMB)-Armen und im Placebo-Arm waren wie folgt:

In den EVOLVE-1 und -2 Studien wurde Galcanezumab in den GMB 120- und GMB 240-Armen jeweils in einer Anfangsdosis von 240 mg verabreicht (zwei subkutane Injektionen von jeweils 120 mg zu Visite 3 in Monat 0), im GMB 120-Arm gefolgt von 120 mg als jeweils eine Injektion pro Monat zu Visite 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 1-5) oder im GMB 240-Arm gefolgt von 240 mg als zwei Injektionen pro Monat zu Visite 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 1-5).

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde im GMB 120-Arm zusätzlich zu der Galcanezumab-Injektion eine Placebo-Injektion verabreicht.

Im Placebo-Arm wurde Placebo (zwei subkutane Injektionen) einmal im Monat zu den Visiten 3, 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 0-5) gegeben.

REGAIN

Bei der Phase 3 Studie REGAIN handelte es sich um eine multizentrische, multinationale, placebokontrollierte RCT mit doppelblinden Parallelgruppen-Design bei erwachsenen Patienten mit chronischer Migräne nach ICHD-3 beta. Die REGAIN Studie wurde in Zentren in Nord- und Südamerika, Europa und Asien durchgeführt.

Die Behandlungsregime für die GMB-Arme und den Placebo-Arm waren wie folgt:

In der REGAIN Studie wurde Galcanezumab im GMB 120-Arm nachfolgend zur Anfangsdosis von 240 mg in Monat 0 (Visite 3) als jeweils eine Injektion pro Monat zu Visite 5 und 6 (entsprechend Monat 1 und 2) angewendet, mit einer zusätzlichen Placebo-Gabe zur Aufrechterhaltung der Verblindung. Im GMB 240-Arm wurden nachfolgend zur Anfangsdosis von 240 mg einmal im Monat jeweils zwei Injektionen zu Visite 5 und 6 (entsprechend Monat 1 und 2) angewendet.

Im Placebo-Arm wurde Placebo (zwei subkutane Injektionen) einmal im Monat zu den Visiten 3, 5 und 6 (entsprechend Monat 0-2) gegeben.

In allen drei Studien erhielten die Patienten aller Behandlungsarme – falls erforderlich – BSC einschließlich Schmerzmittel, Triptane und Anti-Emetika für die Akutbehandlung von Migränepfuschmerzen, Kopfschmerzen und Übelkeit sowie Erbrechen.

Im vorliegenden Modul 4 wird zwar die formale Bezeichnung der Behandlungsarme (also Galcanezumab vs. Placebo) beibehalten, impliziert hierbei aber den Vergleich und die daraus resultierende Ableitung des Zusatznutzens von Galcanezumab ggü. BSC gemäß Fragestellung C.

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise und Evidenzsynthese

Als methodisch hochwertige RCT gehören die EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien zur Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Die EVOLVE-1 und -2 Studien waren für eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse geeignet, welche auf Grundlage von Individualdaten (Individual Patient Data, IPD) durchgeführt wurde (kurz: EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse; sofern nicht abweichend spezifiziert).

Die REGAIN Studie wurde nicht in die meta-analytische Auswertung eingeschlossen, da sich die krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Baseline, v.a. hinsichtlich der Anzahl der Migränekopfschmerztag, von den Charakteristika der Patienten der EVOLVE-1 und -2 Studien unterschieden.

Der medizinische Zusatznutzen von Galcanezumab gemäß Fragestellung C wurde über die EVOLVE-1, -2 (EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse; falls Interaktions-p-Wert $\geq 0,05$) und REGAIN Studien abgeleitet, sofern die Konsistenz der Studienergebnisse gegeben war. Zeigte sich über die EVOLVE-1, -2 (mittels IPD-Meta-Analyse ausgewertet) und die REGAIN Studien konsistent ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied mit gleicher Effektrichtung, wurde von einem Beleg ausgegangen.

Lag zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien keine ausreichende Homogenität vor (Interaktions-p-Wert $< 0,05$), wurde der Zusatznutzen auf Basis der EVOLVE-2 Studie abgeleitet, da diese nach Modifikation der Analysepopulation zur Beantwortung der Fragestellung C eine mehr als dreifach größere Stichprobe (ITT Population C: N = 55) als die EVOLVE-1 Studie (Intention-to-Treat (ITT) Population C: N = 17) und somit eine höhere statistische Power besaß und zudem Patienten aus Europa beinhaltete. Zudem wurde bei heterogener Ergebnislage nach Richtung der Effektschätzer und nach der Migräne-Verlaufsform differenziert und ggf. ein Hinweis beansprucht.

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Statistische Methoden

Die ITT Populationen der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien wurden jeweils modifiziert, um eine Übereinstimmung der Analysepopulation und der Intervention mit Patienten gemäß Fragestellung C bzw. mit der zulassungskonformen Dosierung von Galcanezumab (120 mg/Monat) zu gewährleisten. Die modifizierte Analysepopulation wird fortan als **ITT bzw. Safety Population C** bezeichnet, welche identisch sind.

Die Endpunktanalysen zu den Zielgrößen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der ITT Population C durchgeführt; Endpunktanalysen zu den Zielgrößen Mortalität und Sicherheit wurden in der Safety Population C durchgeführt.

Die vorgelegten Analysen zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens basieren auf den Daten aus der doppelblinden Behandlungsperiode bis Monat 6 in den EVOLVE-1 und -2 Studien bzw. bis Monat 3 in der REGAIN Studie, falls nicht abweichend spezifiziert.

Für Migränekopfschmerztage-, Migränekopfschmerzstunden-, Kopfschmerztage-, und PGI-I-basierte Endpunkte (binäre und kontinuierliche) wurde durch Mittelung über die Einzelmonate die gesamte doppelblinde Behandlungsperiode in den betrachteten Studien im Effektschätzer abgebildet.

Für binäre Endpunkte basierend auf dem MSQ und PGI-S wurde in den EVOLVE-1 und -2 Studien eine Mittelung über Monat 4-6 durchgeführt. In der REGAIN Studie erfolgte die Auswertung dieser Endpunkte zu Monat 3.

Für die Berechnung der Anteile der Patienten mit Response gemittelt über die Einzelmonate in Prozent, sowie der zugehörigen relativen Risiken (RR), Odds Ratios (OR) und Risiko Differenzen (RD) mit p-Werten und 95% Konfidenzintervall (KI) wurde ein gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten (Binomialregression) mit einem Term für Behandlung herangezogen.

In der REGAIN Studie wurde für die Auswertung der Verbesserung in den MSQ Domain Scores zu Monat 3 eine logistische Regression mit einem Term für Behandlung durchgeführt. Zugehörige RR, OR und RD mit p-Werten und 95% KI wurden mit der Delta Methode aus dem Modell geschätzt. Die Verbesserung in den MSQ Domain Scores der EVOLVE-1 und -2 gemittelt über Monat 4-6 wurde mittels gruppierten Logit-Modells unter den oben beschriebenen Bedingungen durchgeführt.

Für folgende kontinuierliche Endpunkte wurden Δ LS Mean (auch als Differenz Δ bezeichnet) zwischen den Behandlungsarmen mit p-Werten, sowie Standardfehler (Standard Error, SE) und 95% KI mittels Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Kovariaten bestimmt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation, mit migräneassoziierten Begleitsymptomen, mit Aura und mit prodromalen Symptomen (jeweils gemittelt über Monat 1-6 bzw. Monat 1-3) und Veränderung des PGI-S Scores (gemittelt über Monat 4-6 bzw. zu Monat 3).

Für den PGI-I Score gemittelt über Monat 1-6 bzw. Monat 1-3 wurden Δ LS Mean zwischen Behandlungsarmen mit p-Werten, sowie Standardfehler und 95% KI mittels Varianzanalyse (Analysis of Variance, ANOVA) mit einem Term für Behandlung bestimmt, da es für diesen Score keinen Baseline-Wert gibt.

Aus den Modellen für kontinuierliche Variablen (ANCOVA, ANOVA) wurde ebenso das Hedges' g als standardisierte Mittelwertdifferenz geschätzt.

Die Auswertungen basierten auf Daten, in denen fehlende Werte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt wurden. Dabei wurde der letzte nach Behandlungsstart erhobene Wert für alle weiteren Zeitpunkte mit fehlenden Werten fortgeschrieben.

Für die Analysen der Sicherheitsvariablen wurde der Anteil der Patienten in Prozent, sowie für den Behandlungsarmvergleich das zugehörige RR, OR und RD mit p-Werten und 95% KI mittels logistischer Regression mit einem Term für Behandlung bestimmt.

Die Schwesterstudien EVOLVE-1 und -2 wurden mittels IPD-Meta-Analyse zusammengefasst. Die Modelle zur Auswertung binärer und kontinuierlicher Endpunkte der jeweiligen Einzelstudien wurden hierzu um den Term für Studie erweitert. Die Homogenität der beiden Studien wurde unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Studie und Behandlung in die Modelle bewertet.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika in der ITT Population C

In der ITT Population C der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien waren jeweils mehr als 90% der Patienten weiblich, in Bezug auf die ethnische Zugehörigkeit mehrheitlich weiß ($\geq 70\%$) und hatten ein mittleres Alter von ca. 45 Jahren. Der Anteil der europäischen Patienten lag in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei 40% bzw. bei 50% in der REGAIN Studie.

Im Durchschnitt hatten die Patienten seit ca. 20 Jahren vor Studienbeginn Migräne. Die durchschnittliche Anzahl monatlicher Migränekopfschmerztag zu Baseline lag bei Patienten mit episodischer Migräne (EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) bei etwa neun Tagen, während Patienten mit chronischer Migräne (REGAIN) durchschnittlich ca. 19 Migränekopfschmerztag im Monat aufwiesen.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen in den jeweiligen Galcanezumab Studien weitgehend ausgeglichen.

Von den Vortherapien wie in Fragestellung C spezifiziert, war in den EVOLVE-1 und -2 Studien in beiden Behandlungsarmen der Anteil der Patienten mit vorheriger Topiramat-Therapie mit $> 90\%$ am größten, gefolgt von Vortherapien mit Amitriptylin und Propranolol (jeweils $> 50\%$) (Tabelle 4-20).

In der ITT Population C der REGAIN Studie zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Vortherapien (siehe Tabelle 4-21).

Ergebnisse zu den Endpunkten

Die Ergebnisse der zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte werden für die mittels IPD-Meta-Analyse zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien und für die REGAIN Studie jeweils in der zugehörigen ITT Population C bzw. Safety Population C beschrieben (siehe auch Tabelle 4-135 in Abschnitt 4.4.2).

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Galcanezumab-Dosierung von 120 mg/Monat.

Mortalität

Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse in der Safety Population C ausgewertet.

Im Verlauf der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien traten keine Todesfälle auf.

Morbidität***Monatliche Migränekopfschmerzstage******EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)***

Unter Galcanezumab zeigte sich über Monat 1-6 jeweils ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% als unter Placebo ($\geq 50\%$ Reduktion: 60,88% vs. 14,22%; RR = 4,28; 95% KI [3,03; 6,04]; $p < 0,001$; $\geq 75\%$ Reduktion: 38,16% vs. 3,90%; RR = 9,78; 95% KI [4,97; 19,24]; $p < 0,001$, 100% Reduktion: 17,64% vs. 1,75%; RR = 10,06; 95% KI [3,58; 28,29]; $p < 0,001$).

REGAIN (ITT Population C)

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ über Monat 1-3 ergab sich ebenfalls in der ITT Population C der REGAIN Studie ($\geq 30\%$ Reduktion: 55,56% vs. 21,82%; RR = 2,55; 95% KI [2,11; 3,08]; $p < 0,001$; $\geq 50\%$ Reduktion: 41,67% vs. 10,00%; RR = 4,17; 95% KI [3,15; 5,51]; $p < 0,001$; $\geq 75\%$ Reduktion: 9,26% vs. 2,42%; RR = 3,82; 95% KI [2,00; 7,28]; $p < 0,001$). Für die 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; sie wurde nur in Einzelfällen erreicht.

Monatliche Migränekopfschmerzstunden***EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)***

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden über Monat 1-6 ggü. Baseline war im GMB 120-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm (-28,59 [5,29] vs. -0,96 [4,88]) mit einer Differenz $\Delta = -27,63$ (95% KI [-40,80; -14,46]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,90; 95% KI [-1,38; -0,42]; da die Spanne des 95% KI vollständig unter -0,2 lag, handelte es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Galcanezumab.

REGAIN (ITT Population C)

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden über Monat 1-3 ggü. Baseline betrug -67,05 (9,44) im GMB 120-Arm und -11,47 (5,40) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -55,59$; 95% KI [-77,09; -34,08]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,98; 95% KI [-1,37; -0,59]; da die Spanne des 95% KI vollständig unter -0,2 lag, handelte es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Galcanezumab.

Monatliche Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation*EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)*

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation über Monat 1-6 ggü. Baseline war im GMB 120-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm (-3,40 [0,67] vs. -0,36 [0,62]) mit einer Differenz $\Delta = -3,04$; 95% KI [-4,72; -1,36]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,78; 95% KI [-1,25; -0,30]; da die Spanne des 95% KI vollständig unter -0,2 lag, handelte es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Galcanezumab.

REGAIN (ITT Population C)

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation über Monat 1-3 ggü. Baseline betrug -7,19 (0,80) im GMB 120-Arm und -1,61 (0,46) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -5,58$; 95% KI [-7,41; -3,75]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -1,16; 95% KI [-1,56; -0,76]; da die Spanne des 95% KI vollständig unter -0,2 lag, handelte es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Galcanezumab.

Monatliche Migränekopfschmerztage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen*EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)*

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen über Monat 1-6 ggü. Baseline war im GMB 120-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm (-1,76 [0,46] vs. -0,19 [0,42]) mit einer Differenz $\Delta = -1,57$ (95% KI [-2,71; -0,42]; $p = 0,008$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,58; 95% KI [-1,05; -0,12]. Ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Auch die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie über Monat 1-6 ggü. Baseline war im GMB 120-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm (-2,33 [0,64] vs. -0,23 [0,59]) mit einer Differenz $\Delta = -2,10$ (95% KI [-3,68; -0,52]; $p = 0,010$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,57; 95% KI [-1,04; -0,10]. Ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen kann somit nicht ausgeschlossen werden.

REGAIN (ITT Population C)

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen über Monat 1-3 ggü. Baseline betrug -3,66 (0,66) im GMB 120-Arm und -1,63 (0,38) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -2,02$; 95% KI [-3,52; -0,52]; $p = 0,008$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,51; 95% KI [-0,89; -0,13]. Ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie betrug -4,95 (0,81) im GMB 120-Arm und -1,32 (0,46) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -3,62$; 95% KI [-5,46; -1,78]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,74; 95% KI [-1,13; -0,36]; da die Spanne des 95% KI vollständig unter -0,2 lag, handelte es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Galcanezumab.

Monatliche Migränekopfschmerztag mit Aura

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)

Die mittlere (SE) Veränderung monatlicher Migränekopfschmerztag mit Aura über Monat 1-6 ggü. Baseline war im GMB 120-Arm und Placebo-Arm nur geringfügig unterschiedlich (-0,31 [0,44] vs. 0,03 [0,40]) mit einer Differenz $\Delta = -0,35$; 95% KI [-1,43; 0,74]; $p = 0,528$.

REGAIN (ITT Population C)

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura über Monat 1-3 ggü. Baseline betrug -1,54 (0,47) im GMB 120-Arm und -0,74 (0,27) im Placebo-Arm (Differenz $\Delta = -0,80$; 95% KI [-1,87; 0,26]). Dieser eher geringfügige Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,137$).

Monatliche Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)

Die mittlere (SE) Veränderung monatlicher Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen über Monat 1-6 ggü. Baseline betrug im GMB 120-Arm -1,28 (0,48) und im Placebo-Arm -0,11 (0,44). Dieser numerische Vorteil zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -1,17$; 95% KI [-2,37; 0,03]) erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,055$).

REGAIN (ITT Population C)

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen über Monat 1-3 ggü. Baseline betrug -3,36 (0,70) im GMB 120-Arm und -1,11 (0,40) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -2,26$; 95% KI [-3,85; -0,66]; $p = 0,006$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,54; 95% KI [-0,91; -0,16]. Ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen kann nicht ausgeschlossen werden.

Monatliche Kopfschmerztag

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)

Über Monat 1-6 war der mittlere Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag um $\geq 50\%$ im GMB 120-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm (44,61% vs. 14,03%; RR = 3,18; 95% KI [2,21; 4,57]; $p < 0,001$).

REGAIN (ITT Population C)

Auch in der ITT Population C der REGAIN Studie trat über Monat 1-3 ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ auf (35,19% vs. 8,79%; RR = 4,00; 95% KI [2,94; 5,45]; $p < 0,001$).

Monatliche mittelgradige bis schwere Kopfschmerztage*EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)*

Unter Galcanezumab zeigte sich über Monat 1-6 ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ als unter Placebo (60,86% vs. 20,84%; RR = 2,92; 95% KI [2,20; 3,87]; $p < 0,001$).

REGAIN (ITT Population C)

Über Monat 1-3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ (43,52% vs. 12,42%; RR = 3,50; 95% KI [2,71; 4,52]; $p < 0,001$).

Patient Global Impression – Severity Score*EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)*

Die mittlere (SE) Veränderung des PGI-S Scores über Monat 4-6 ggü. Baseline war im GMB 120-Arm und Placebo-Arm relativ ähnlich (-1,15 [0,21] vs. -0,79 [0,20]; Differenz $\Delta = -0,36$; 95% KI [-0,91; 0,19]; $p = 0,193$).

REGAIN (ITT Population C)

Die mittlere (SE) Veränderung des PGI-S Scores zu Monat 3 ggü. Baseline betrug -0,57 (0,21) im GMB 120-Arm und -0,49 (0,12) im Placebo-Arm und war damit zwischen den Armen relativ ähnlich (Differenz $\Delta = -0,07$; 95% KI [-0,55; 0,41]; $p = 0,766$).

Patient Global Impression – Improvement Score*EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)*

Der mittlere (SE) PGI-I Score über Monat 1-6 war im GMB 120-Arm statistisch signifikant niedriger als im Placebo-Arm (2,31 [0,19] vs. 3,64 [0,17]) mit einer Differenz $\Delta = -1,33$; 95% KI [-1,79; -0,87]; $p < 0,001$. Die Schätzung des Hedges' g ergab -1,23; 95% KI [-1,73; -0,73]; da die Spanne des 95% KI vollständig unter -0,2 lag, handelte es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Galcanezumab.

REGAIN (ITT Population C)

Der mittlere (SE) PGI-I Score über Monat 1-3 war im GMB 120-Arm statistisch signifikant niedriger als im Placebo-Arm (2,92 [0,15] vs. 3,62 [0,09]) mit einer Differenz $\Delta = -0,69$; 95% KI [-1,03; -0,35]; $p < 0,001$. Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,78; 95% KI [-1,17; -0,39]; da die Spanne des 95% KI vollständig unter -0,2 lag, handelte es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Galcanezumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)***

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) zeigte sich bezüglich einzelner MSQ-basierter Analysen eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Einzelstudien. Da die EVOLVE-2 Studie nach Modifikation der Analysepopulation eine größere Stichprobe (ITT Population C: $N = 55$) als die EVOLVE-1 Studie (ITT Population C: $N = 17$) und somit eine höhere statistische Power besaß und zudem Patienten aus Europa beinhaltete, wurde für die Quantifizierung des Zusatznutzens auf die EVOLVE-2 Studie zurückgegriffen.

EVOLVE-2 (ITT Population C)

In der ITT Population C der EVOLVE-2 Studie zeigte sich über Monat 4-6 unter Galcanezumab ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine Minimal Important Difference (MID) $\geq 25,0$ (58,02% vs. 20,51%; RR = 2,83; 95% KI [1,74; 4,60]; $p < 0,001$).

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo wurde ebenfalls hinsichtlich der Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ festgestellt (70,37% vs. 50,00%; RR = 1,41; 95% KI [1,07; 1,84]; $p = 0,014$).

Hinsichtlich der Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ trat unter Galcanezumab ein geringer numerischer Vorteil ggü. Placebo auf, ohne statistische Signifikanz zu erreichen (56,79% vs. 50,00%; RR = 1,14; 95% KI [0,84; 1,53]; $p = 0,397$).

REGAIN (ITT Population C)

In der ITT Population C der REGAIN Studie zeigte sich zu Monat 3 unter Galcanezumab ein numerisch größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 17,14$ als unter Placebo (55,88% vs. 41,75%; RR = 1,34; 95% KI [0,92; 1,96]; $p = 0,131$).

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo ergab sich für die Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ (64,71% vs. 46,60%; RR = 1,39; 95% KI [1,00; 1,92]; $p = 0,048$).

Bezüglich der Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores zeigte sich ein numerischer Vorteil für Galcanezumab im Vergleich zu Placebo um eine MID $\geq 12,2$ (64,71% vs. 50,49%; RR = 1,28; 95% KI [0,93; 1,76]; p = 0,123).

Sicherheit

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (Safety Population C)

In der Safety Population C gemäß EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse hatten 85,3% der Patienten im GMB 120-Arm und 73,7% der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE jeglichen Grads (RR = 1,16; 95% KI [0,91; 1,47]; p = 0,228).

Ein Patient im Placebo-Arm hatte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) (RR = 0,36; 95% KI [0,01; 9,20]; p = 0,533). Bei dem SUE handelte es sich um eine therapieresistente schwere Migräne.

Keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund eines UE ab.

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse (nach SOC) traten gemäß EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse Infektionen und parasitäre Erkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede auf. Hinsichtlich der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Galcanezumab beobachtet (35,3% vs. 10,5%; RR = 3,36; 95% KI [1,17; 9,64]; p = 0,025). Der überwiegende Anteil der Ereignisse war leichter Ausprägung.

REGAIN (Safety Population C)

In der Safety Population C der REGAIN Studie trat bei 69,4% der Patienten im GMB 120-Arm und bei 52,7% der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE jeglichen Grads auf (RR = 1,32; 95% KI [0,99; 1,75]; p = 0,056).

Ein SUE trat bei einem Patienten im GMB 120-Arm und bei keinem Patienten im Placebo-Arm auf (RR = 5,64; 95% KI [0,21; 153,10]; p = 0,302). Bei dem SUE handelte es sich um Darmkrebs.

Im Placebo-Arm brach ein Patient aufgrund einer Verschlechterung der Migränekopfschmerzen die Behandlung ab, im GMB 120-Arm brach kein Patient die Behandlung aufgrund von UE ab.

Die UE von besonderem Interesse (jeweils nach SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems traten in den Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort nach SOC zeigten sich bei 27,8% der Patienten im GMB 120-Arm und bei 12,7% der Patienten im Placebo-Arm (RR = 2,18; 95% KI [1,06; 4,51]; p = 0,035). Die Mehrheit der Ereignisse war leichter Ausprägung, keines der Ereignisse hatte eine schwere Ausprägung.

Auch der Anteil der Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums lag mit 13,9% im GMB 120-Arm höher als im Placebo-Arm mit 3,6% (RR = 3,82; 95% KI [1,07; 13,61]; p = 0,039). Der überwiegende Anteil der Ereignisse war von leichter Ausprägung. Lediglich eines der Ereignisse im Placebo-Arm und keines der Ereignisse im GMB 120-Arm war schwerwiegend.

Ein geringerer Nutzen ist hinsichtlich der beiden oben genannten SOC nicht ableitbar, da - der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) folgend - die obere Grenze der 95% KI der jeweiligen inversen RR nahe 1,0 lag.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenauswertungen zu den oben beschriebenen Endpunkten zeigten sich studienübergreifend keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Fragestellung A und B

Für die Beantwortung der Fragestellung A und B war keine direkte Evidenz zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens verfügbar; ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt.

Fragestellung C

Die folgenden Ausführungen zur Ableitung des Zusatznutzens beziehen sich durchgehend auf Patienten gemäß Fragestellung C.

Mortalität

Für die Gesamtmortalität ist **kein Zusatznutzen** von Galcanezumab ggü. der ZVT ableitbar.

Morbidität

Für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne ergab sich hinsichtlich der **Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag** und der **Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztag** ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Galcanezumab ggü. der ZVT BSC (Placebo), da es sich hierbei um eine nachhaltige, deutliche und klinisch relevante Abschwächung ($\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ Reduktion) bis hin zur zeitweisen Freiheit (100% Reduktion) von schwerwiegenden Leitsymptomen der Migräne handelt.

In Übereinstimmung hiermit zeigte sich hinsichtlich der **Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und hinsichtlich der **Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden** ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Galcanezumab.

Hinsichtlich der **Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation** ergab sich für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**, da es sich hierbei um eine ggü. der ZVT klinisch relevante Verringerung der Anzahl an Tagen mit Akutmedikation zur Behandlung der Migränekopfschmerzen handelt.

Für Patienten mit chronischer Migräne ergab sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** hinsichtlich der **Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie**, da eine ggü. der ZVT klinisch relevante Abschwächung eines Begleitsymptoms der Migräne erreicht wurde.

Für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne zeigte sich ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Galcanezumab hinsichtlich der aus Patientensicht wahrgenommenen **Verbesserung der Migräne-Erkrankung** - ermittelt anhand des PGI-I Scores.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für Patienten mit episodischer Migräne ergab sich hinsichtlich der **Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**, da es sich hierbei um eine ggü. der ZVT bisher nicht erreichte Verbesserung der Migräne-bedingten Einschränkungen in Alltagsaktivitäten, Arbeit, im Umgang mit Familie und Freunden sowie hinsichtlich Konzentrationsfähigkeit und Energie handelt.

Für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne ergab sich außerdem ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** hinsichtlich der **Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score**, da es sich hierbei um eine ggü. der ZVT moderate Verbesserung der Migräne-bedingten Verhinderung der Teilnahme an sozialen und Alltagsaktivitäten sowie der Verrichtung der Arbeit handelt.

Sicherheit

Das Fazit zum Zusatznutzen erfolgt zusammenfassend über alle untersuchten Sicherheitsvariablen.

Im Allgemeinen vertrugen die Patienten die Therapie mit Galcanezumab gut.

In Bezug auf jegliche UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund eines UE und der UE von besonderem Interesse nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ist für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne **kein Zusatznutzen** ggü. BSC (Placebo) ableitbar.

Für Patienten mit episodischer Migräne ergab sich hinsichtlich der **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** formal ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen**. Die beobachteten gastrointestinalen Beschwerden wiesen mehrheitlich einen leichten Schweregrad auf. Des Weiteren handelt es sich hierbei generell um reversible und gut therapierbare UE.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Für die Beantwortung der **Fragestellung A und B** war keine Evidenz verfügbar, somit gilt der **medizinische Zusatznutzen** als **nicht belegt**.

Für die Beantwortung der **Fragestellung C** ergibt sich in der **Gesamtschau** des auf Endpunktebene abgeleiteten medizinischen Zusatznutzens ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Galcanezumab ggü. BSC (Placebo) für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt.

Der erhebliche Zusatznutzen von Galcanezumab ergibt sich aus der bislang nicht erreichten, deutlichen und klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität bei einem insgesamt günstigen Sicherheitsprofil.

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.

Galcanezumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat [1].

Für die frühe Nutzenbewertung von Galcanezumab wurden entsprechend der Festlegung der ZVT durch den G-BA folgende drei Teilpopulationen und zugehörige Fragestellungen berücksichtigt (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Teilpopulationen bzw. Fragestellungen und zugehörige ZVT

Teilpopulation bzw. Fragestellungen gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
Unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (<u>Teilpopulation A - Fragestellung A</u>).	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (<u>Teilpopulation B - Fragestellung B</u>).	Valproinsäure ^a oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A ^b
Patienten, die auf keine der für Fragestellung A und B festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (<u>Teilpopulation C - Fragestellung C</u>) ^c .	BSC
BSC: Best Supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. a: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen für die Migräne-Prophylaxe zugelassenen Arzneimitteln einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. b: Entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne. c: In der Niederschrift vom 7. Mai 2018 führt der G-BA aus, dass im Rahmen einer Studie BSC (Placebo) infrage kommt, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen der ZVT, welche für Fragestellung A festgelegt wurden) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Der G-BA begründet dies mit dem Hinweis, dass in der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollten, aber es nicht vorausgesetzt werden kann, dass Patienten auf alle Therapieoptionen vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet waren oder diese nicht vertragen haben. BSC ist eine patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung (insbesondere Akuttherapie) zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität. In Studien wird diese im Kontrollarm zwecks Verblindung auch mit Placebo kombiniert [2].	

Im vorliegenden Modul 4 A wird die frühe Nutzenbewertung von Galcanezumab ggü. den vom G-BA benannten ZVT gemäß Fragestellung A bis C adressiert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung der ZVT durch den G-BA für die jeweilige Fragestellung A bis C gemäß Niederschrift vom 7. Mai 2018 wie in Tabelle 4-3 festgehalten [2].

Teilpopulation A - Fragestellung A

Für unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, wurden gemäß G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin als ZVT bestimmt.

Teilpopulation B - Fragestellung B

Für Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen), also Metoprolol und/oder Propranolol (Antihypertensiva), Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker), Topiramat (Antikonvulsiva) und Amitriptylin (Antidepressiva) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, legte der G-BA Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A als ZVT fest.

Teilpopulation C - Fragestellung C

Für Patienten, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen), also Metoprolol und/oder Propranolol (Antihypertensiva), Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker), Topiramat (Antikonvulsiva), Amitriptylin (Antidepressiva), Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A, angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, legte der G-BA BSC (Placebo) als ZVT fest.

Allerdings kommt gemäß G-BA im Rahmen einer Studie BSC als ZVT auch infrage, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei prophylaktische Medikationen (Wirkstoffklassen) der ZVT für Fragestellung A, also Metoprolol und/oder Propranolol (Antihypertensiva), Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker), Topiramat (Antikonvulsiva) und Amitriptylin (Antidepressiva), nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Der G-BA begründet dies mit dem Hinweis, dass in der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe zwar idealerweise die verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollten, aber es nicht vorausgesetzt werden kann, dass Patienten auf alle Therapieoptionen vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet waren oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt.

BSC ist eine patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung (insbesondere Akuttherapie) zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität. In Studien wird diese zwecks Verblindung auch mit Placebo kombiniert.

Eine detaillierte Beschreibung der ZVT für die jeweilige Fragestellung A bis C findet sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1).

Fragestellungen

Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab ggü. den vom G-BA benannten ZVT gemäß der jeweiligen Fragestellung A bis C.

Für die bessere Lesbarkeit werden die Fragestellung A bis C optional wie folgt formuliert:

Fragestellung A: Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab (Intervention) ggü. Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin (unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie) hinsichtlich der medikamentösen Migräne-Prophylaxe bei **Erwachsenen, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin infrage kommt.**

Fragestellung B: Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab (Intervention) ggü. Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A hinsichtlich der medikamentösen Migräne-Prophylaxe bei **Erwachsenen, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A infrage kommt.**

Fragestellung C: Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab (Intervention) ggü. BSC (Placebo) hinsichtlich der medikamentösen Migräne-Prophylaxe bei **Erwachsenen, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt.**

Evidenzgrundlage

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche wurden für die Beantwortung der Fragestellung A und B jeweils keine direkt vergleichenden RCT mit Galcanezumab ggü. den vom G-BA benannten ZVT identifiziert; indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab gemäß Fragestellung C erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit auf Basis der drei in Abschnitt 4.3.1.1.4 als relevant identifizierten pivotalen, randomisierten, doppelblinden Phase 3 Studien bei Patienten mit episodischer bzw. chronischer Migräne (EVOLVE-1, -2 und REGAIN).

In Abschnitt 4.2.2 sind die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Zielgrößen/Endpunkte, Studientypen) näher spezifiziert.

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.

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen klinischen Studien zu identifizieren, welche grundsätzlich für die Beantwortung der jeweiligen Fragestellung A bis C gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

Nachfolgend werden in Tabelle 4-4 die Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Galcanezumab Studien zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung A bis C aufgeführt.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Galcanezumab

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat.	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Patientenpopulation entspricht nicht der Zulassung von Galcanezumab.
2	Intervention	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Galcanezumab gemäß Zulassung.	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Intervention abweichend.
3	Vergleichstherapie	<u>Fragestellung A:</u> Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung. <u>Fragestellung B:</u> Valproinsäure ^a oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A ^b unter Berücksichtigung der Zulassung bzw. der Arzneimittelrichtlinie (Anlage VI, Abschnitt K). <u>Fragestellung C:</u> Placebo ^c .	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Abweichende Vergleichstherapie.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
4	Endpunkte	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Randomisierte kontrollierte Studien.	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
6	Studiendauer	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten.	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 3 Monaten.
7	Publikationstyp	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	Studienstatus	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	<u>Fragestellung A, B und C:</u> Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
BSC: Best Supportive Care. a: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. b: Entsprechend Zulassung nur für chronische Migräne. c: Da im Rahmen klinischer Studien BSC zwecks Verblindung auch mit Placebo kombiniert wird, diente bei der Selektion der Studien Placebo als Einschlusskriterium.			

Patientenpopulation (Indikation)

Entsprechend der Zulassung von Galcanezumab umfasst die Zielpopulation erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat [1].

Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung wurden nur Studien eingeschlossen, in denen eine Behandlung mit Galcanezumab gemäß Fachinformation erfolgte [1].

Die zulassungskonforme Dosis beträgt 120 mg Galcanezumab einmal monatlich mittels subkutaner Injektion, wobei die Behandlung mit einer Anfangsdosis von 240 mg (zwei Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet wird.

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß §8 Absatz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 7. März 2018, festgehalten in der Niederschrift vom 7. Mai 2018, benannte der G-BA folgende ZVT zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung A bis C [2]:

- **ZVT gemäß Fragestellung A:** Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin (unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vorthherapie).
- **ZVT gemäß Fragestellung B:** Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A (unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bzw. der Arzneimittelrichtlinie [Anlage VI Abschnitt K]).
- **ZVT gemäß Fragestellung C:** BSC (Placebo).

BSC ist eine patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung (insbesondere Akuttherapie) zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität. In Studien wird diese zwecks Verblindung auch mit Placebo kombiniert.

Als Placebo wurde im Rahmen der Recherche eine typgleiche Art der Applikation gefordert, bei der keine Wirksubstanz verabreicht wurde.

Zielgrößen/Endpunkte

Gemäß §3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA (In Kraft getreten: 18. Januar 2019) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt vor allem in der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [3].

Für die vorliegende frühe Nutzenbewertung wurden nur Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit berichten.

Studientyp

Da RCT den Studientyp mit der höchsten Evidenzstufe und der geringsten Ergebnisunsicherheit darstellen, wurden für die vorliegende frühe Nutzenbewertung ausschließlich RCT berücksichtigt.

Studiendauer

Gemäß internationalen Leitlinien zum Design klinischer Studien in der Indikation Migräne-Prophylaxe sollten Studien eine Mindestdauer von drei Monaten aufweisen [4-6]. Im Rahmen der Beratungsgespräche vom 5. Dezember 2014 und 7. März 2018 wurde durch den G-BA bestätigt, dass in der Indikation Migräne-Prophylaxe eine Behandlungsperiode von mindestens drei Monaten angemessen ist [2, 7].

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen bzw. keine relevante Zusatzinformation liefern, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Studienstatus

Laufende und abgeschlossene Studien, für die keine Ergebnisse vorlagen sowie rekrutierende und frühzeitig abgebrochene Studien wurden für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

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.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in folgenden Datenbanken durchgeführt (Suchzeitpunkt: 12. Februar 2019):

- MEDLINE® (inklusive „in-process & other non-indexed citations“)
- EMBASE®
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde der validierte und in der VerfoO empfohlene Wong-Filter verwendet [8]. In MEDLINE® wurde zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet [9]. Es wurden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die vollständigen Suchprofile für die jeweilige Datenbank 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 Identifizierung relevanter Studien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Galcanezumab wurde in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR, ICTRP und im Register PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht (Suchzeitpunkt: 4. Februar 2019). Die detaillierte Suchstrategie für jedes einzelne Studienregister ist im 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.

Bibliografische Literaturrecherche

Die durch die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der Ein- und Ausschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Zusammenfassung (Abstract) eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Bei voneinander abweichenden Einstufungen der Bewerter wurde unter Einbezug eines dritten Bewerter entschieden. Bei Unklarheit oder bei Erfüllung sämtlicher Einschlusskriterien wurde in einem zweiten Schritt der Volltext der jeweiligen Publikation gesichtet. Waren alle Einschlusskriterien erfüllt, wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen. Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C hinterlegt.

Suche in Studienregistern

Die in der Registersuche gefundenen Datenbankeinträge wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Bei voneinander abweichenden Einstufungen der Bewerter wurde unter Einbezug eines dritten Bewerter entschieden. Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Für alle verbliebenen Studien wurde der jeweilige Datenbankeintrag auf den Webseiten der Studienregister gesichtet und dann über Ein- und Ausschluss entschieden. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen. Die Liste der ausgeschlossenen Studien, getrennt nach den unterschiedlichen Datenbanken und unter Angabe des Ausschlussgrundes, ist in Anhang 4-D hinterlegt.

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-E):

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.

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende frühe Nutzenbewertung herangezogenen Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Hierzu wurden, wenn möglich, die Angaben aus dem Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP), dem Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) und dem Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) sowie aus Vollpublikationen zu den Studien miteinander verglichen. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da sich die frühe Nutzenbewertung auf RCT beschränkte, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst.

Gemäß VerfO wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. 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. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Im vorliegenden Modul 4 A wird keine direkte Evidenz für die frühe Nutzenbewertung gemäß der Fragestellung A und B vorgelegt; indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

Für die Beantwortung der Fragestellung C werden die in Abschnitt 4.3.1.1.4 als relevant für die frühe Nutzenbewertung identifizierten RCT EVOLVE-1, -2 und REGAIN auf Basis der Angaben der jeweiligen Studienunterlagen sowie weiterführender Analysen beschrieben [10-19].

Informationen zu den eingeschlossenen Studien werden anhand der CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Items 2b bis 14 in Anhang 4-E beschrieben [20].

Der Patientenfluss in den jeweiligen Studien wird gemäß CONSORT-Flow-Chart im Anhang 4-E dargestellt.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

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.

Nicht zutreffend für Fragestellung A und B, siehe Abschnitt 4.3.1.1.

Die für die frühe Nutzenbewertung von Galcanezumab als relevant zur Beantwortung der Fragestellung C identifizierten EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) werden bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie der primären und sekundären Endpunkte beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation in den jeweiligen Studien werden folgende demografische und krankheitsspezifische Daten zu Baseline berichtet:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region
- Body Mass Index (BMI)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Dauer der Migräneerkrankung
- Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage
- Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden
- Kategorie nach der Anzahl monatlicher Migränekopfschmerzstage (< 8 bzw. ≥ 8 Migränekopfschmerzstage) (nur EVOLVE-1 und -2 Studien)
- Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation
- Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen
- Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie
- Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura
- Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen
- Anzahl der monatlichen Kopfschmerzstage
- Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage
- MSQ Total Score
- MSQ Role Function-Restrictive Domain Score
- MSQ Role Function-Preventive Domain Score
- MSQ Emotional Function Domain Score
- Patient Global Impression – Severity Score
- Medikamenten-Übergebrauch (nur REGAIN Studie)
- Patienten mit studienbegleitender Migräne-Prophylaxe (nur REGAIN Studie)

Vortherapien und begleitende Therapien

- Arzneimittel und Wirkstoffklasse der Vortherapien zur Migräne-Prophylaxe
- Begleitende Arzneimittel zur Behandlung der Migräne sowie Schmerzen anderer Ursachen

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß §3 Absatz 1 und 2 des 5. Kapitels der VerfO die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen [3].

Die für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen, patientenrelevanten Endpunkte in den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien sind in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zielgröße Variable – Outcome Endpunkt (Operationalisierung)	EVOLVE-1	EVOLVE-2	REGAIN
Mortalität			
Gesamtmortalität	•	•	•
Morbidität			
Monatliche Migränekopfschmerzstage			
Anteil der Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage ^a			
• ≥ 30% Reduktion	–	–	•
• ≥ 50% Reduktion	•	•	•
• ≥ 75% Reduktion	•	•	•
• 100% Reduktion	•	•	•
Monatliche Migränekopfschmerzstunden			
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden ^a	•	•	•
Monatliche Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation			
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation ^a	•	•	•
Monatliche Migränekopfschmerzstage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen			
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen ^a	•	•	•
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie ^a	•	•	•
Monatliche Migränekopfschmerzstage mit Aura			
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura ^a	•	•	•
Monatliche Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen			
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen ^a	•	•	•
Monatliche Kopfschmerzstage			
Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage ^a	•	•	•
Monatliche mittelgradige bis schwere Kopfschmerzstage			
Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage ^a	•	•	•

Zielgröße Variable – Outcome Endpunkt (Operationalisierung)	EVOLVE-1	EVOLVE-2	REGAIN
Patient Global Impression – Severity Score			
Veränderung des Patient Global Impression – Severity Scores ^b	•	•	•
Patient Global Impression – Improvement Score			
Patient Global Impression – Improvement Score ^a	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (MSQ v2.1)			
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score ^b			
• MID $\geq 17,14$	-	-	•
• MID $\geq 25,0$	•	•	-
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score um eine MID $\geq 8,3$ ^b	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Emotional Function Domain Score um eine MID $\geq 12,2$ ^b	•	•	•
Sicherheit			
Jegliche UE			
UE	•	•	•
SUE	•	•	•
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	•	•	•
UE von besonderem Interesse nach SOC			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	•	•	•
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	•	•	•
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	•	•	•
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	•	•	•
Erkrankungen des Nervensystems	•	•	•
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	•	•	•
MID: Minimal Important Difference; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; v: Version. a: Gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode: In den EVOLVE-1 und -2 Studien bei episodischer Migräne erfolgte in den Hauptanalysen die Mittelung über Monat 1-6; in der REGAIN Studie bei chronischer Migräne über Monat 1-3. b: In den EVOLVE-1 und -2 Studien bei episodischer Migräne erfolgte in den Hauptanalysen die Mittelung über Monat 4-6. In der REGAIN Studie bei chronischer Migräne erfolgte die Auswertung zu Monat 3.			

Zielgröße	EVOLVE-1	EVOLVE-2	REGAIN
Variable – Outcome			
Endpunkt (Operationalisierung)			
Sensitivitätsanalysen und unterstützende Analysen zu den Endpunkten sind in den jeweiligen Operationalisierungstabellen beschrieben und in Anhang 4-G dargestellt.			

Erläuterung zu verwendeten Messinstrumenten, Variablen, Endpunkten sowie zur Patientenrelevanz

Im Folgenden werden die Messinstrumente, Variablen, Endpunkte sowie die Patientenrelevanz der entsprechenden Endpunkte beschrieben. Der Begriff der Patientenrelevanz gibt hierbei an „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann, oder ob sie oder er überlebt“ [21].

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität ist sowohl durch den G-BA als auch das IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt bei der frühen Nutzenbewertung von medikamentösen Interventionen akzeptiert [3, 21].

Für die Migräne finden sich keine konsistenten Daten, die auf eine Migräne-spezifisch erhöhte Mortalität hinweisen [22]. Die Bedeutung des Endpunkts Gesamtmortalität in der Erkrankung kann als gering angesehen werden.

Morbidität

Migränekopfschmerzen, Begleitsymptome und Kopfschmerzen sowie abgeleitete Endpunkte

Die Leitsymptome der Migräne sind Migränekopfschmerzen und Begleitsymptome (wie Übelkeit und/oder Erbrechen oder Photophobie und Phonophobie), Auren sowie der Kopfschmerzphase oftmals vorausgehenden prodromalen Symptomen. Details zur klinischen Manifestation und zu krankheitsspezifischen Symptomen der Migräne sind in Modul 3 A im Abschnitt 3.2.1 zu finden.

Gemäß G-BA sind Häufigkeit, Dauer und Intensität von Migränekopfschmerzen sowie von Auren, Begleitsymptomen und prodromalen Symptomen per se patientenrelevant [7].

Die zuvor genannten Symptome wurden in den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien in einem electronic Patient Reported Outcome (ePRO) Diary abgefragt, welche die Patienten täglich rückblickend auf den vorherigen Tag beantworteten. Darüber hinaus wurde die Anwendung jeglicher Akutmedikation spezifisch für die Kopfschmerzen und für andere Schmerzen abgefragt. Die Datenerhebung mittels Kopfschmerztagebüchern wird in internationalen Leitlinien für das Design klinischer Studien in der Indikation Migräne empfohlen [6].

Im Folgenden sind die Items des ePRO Diary im Einzelnen aufgeführt (in Klammern sind die Antwortmöglichkeiten und Freitextmöglichkeiten angegeben):

1. Hatten Sie gestern Kopfschmerzen, die mindestens 30 Minuten gedauert haben? (ja, nein)
2. Geben Sie die gesamte Stundenzahl für die Dauer Ihrer Kopfschmerzen gestern an. (1-24 h)
3. Wie stark waren gestern die schlimmsten Kopfschmerzen? (leicht, mittelgradig, schwer)
4. Waren die Kopfschmerzen gestern pochend oder hämmernd? (ja, nein)
5. Waren die Kopfschmerzen gestern nur auf der rechten oder nur auf der linken Seite Ihres Kopfes? (ja, nein)
6. Wurden die Kopfschmerzen gestern durch Ihre normalen Alltagsaktivitäten schlimmer? (ja, nein)
7. Wurden die Kopfschmerzen gestern von einer Licht- und Geräuschempfindlichkeit begleitet? (ja, nein)
8. War Ihnen gestern neben den Kopfschmerzen auch übel oder mussten Sie sich übergeben? (ja, nein)
9. Hatten Sie gestern Ihre Periode? (ja, nein)
10. Haben Sie gestern Schmerzmittel gegen Ihre Kopfschmerzen genommen? (ja [einschließlich Angabe des Arzneimittelnamens, der Anwendungshäufigkeit und der Dosierung], nein)
11. Haben Sie gestern Schmerzmittel genommen – mit Ausnahme von Mitteln gegen Kopfschmerzen? (ja, nein)
12. Hatten Sie gestern eine Aura? (ja, nein)
13. Gab es gestern irgendwelche Warnsymptome (Prodrome) dafür, dass Sie eine Migräne bekommen würden, ausgenommen einer Aura? (ja, nein)
14. Glauben Sie, dass Sie gestern eine Migräne hatten UND, dass sie von einem Triptan- oder Ergot-Derivat gelindert wurde? (ja, nein) (nur REGAIN Studie)

Die Angaben der Patienten aus dem ePRO Diary wurden bezüglich der Einordnung des Kopfschmerzes basierend auf den international anerkannten Definitionen gemäß ICHD der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (International Headache Society, IHS) für Migränekopfschmerzen sowie mit weiteren im CSP prädefinierten Kriterien vorgenommen [23].

Tabelle 4-6: Definition der Migräne- und Kopfschmerzvariablen in den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien

Variable	Definition
Migränekopfschmerz	Kopfschmerzen mit oder ohne Aura, die mindestens 30 Minuten andauern und die beiden folgenden ICHD-3-Kriterien erfüllen (A und B): A. Mindestens zwei der folgenden Kopfschmerzcharakteristika: • Einseitige Lokalisation • Pulsierender Charakter • Mittlere oder starke Schmerzintensität • Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder Verursachung der Vermeidung körperlicher Aktivität B. Während der Kopfschmerzen mindestens eines der folgenden Symptome: • Übelkeit und/oder Erbrechen • Photophobie und Phonophobie
Wahrscheinlicher Migränekopfschmerz	Kopfschmerzen mit oder ohne Aura, die mindestens 30 Minuten andauern, aber eines der beiden ICHD-3-Kriterien nicht erfüllen. Das bedeutet, auf die Kopfschmerzen treffen entweder zwei Kriterien aus A zu, aber kein Kriterium aus B oder es trifft ein Kriterium aus A und mindestens ein Kriterium aus B zu.
Nicht-Migränekopfschmerzen	Jegliche Art von Kopfschmerzen, die länger als 30 Minuten andauern und nicht die Kriterien der Migränekopfschmerzen oder wahrscheinlicher Migränekopfschmerzen erfüllen.
Migränekopfschmerzstunde	Eine Stunde, in der Migränekopfschmerzen oder wahrscheinliche Migränekopfschmerzen auftreten.
Migränekopfschmerztag	Ein Kalendertag, an dem Migränekopfschmerzen oder wahrscheinliche Migränekopfschmerzen auftreten.
Kopfschmerztag	Ein Kalendertag, an dem jegliche Art von Kopfschmerzen auftritt (einschließlich Migränekopfschmerzen, wahrscheinlicher Migränekopfschmerzen und Nicht-Migränekopfschmerzen).
ICHD: International Classification of Headache Disorders.	

Die Diagnoseleitlinie ICHD-3 beta, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gültig war, dient der Klassifikation von Kopfschmerzen bzw. Migränekopfschmerzen und soll eindeutige Kriterien bieten, um die Diagnosestellung von Studienärzten und Klinikern zu vereinheitlichen. Die Grundprinzipien der Klassifikation von der aktuellen dritten Ausgabe zu den vorherigen Ausgaben blieben dabei unverändert [23-26].

In den Galcanezumab Studien wurde die Diagnoseleitlinie sowohl für die Sicherung der Diagnose als auch für die Definition der in den ePRO Diaries dokumentierten Daten zu Kopfschmerzen herangezogen, sodass Migränekopfschmerztag eindeutig anhand der ePRO Diaries zu identifizieren waren. Da Patienten im Verlauf einer mehrmonatigen Studie die auftretenden Migräne-Attacken mit Akutmedikation behandeln können müssen, wurde im Rahmen der Studien für die Einordnung als Migränekopfschmerztag die ICHD-Definition des Migränekopfschmerzes hinsichtlich der Schmerzdauer modifiziert: Im Vergleich zu der in ICHD-3 beta zur Diagnosestellung erforderlichen angegebenen Dauer von mindestens vier Stunden eines unbehandelten oder nicht erfolgreich behandelten Migränekopfschmerzes wurde in den Galcanezumab Studien eine Dauer von ≥ 30 Minuten als Qualifikationskriterium für behandelte oder unbehandelte Migränekopfschmerzen gewählt. Die Modifikation erfolgte auf Empfehlung eines externen Fachexperten-Panels und nach Absprache mit den Zulassungsbehörden. Sie erlaubt den Patienten, frühzeitig die Einnahme einer Akutmedikation vorzunehmen, wie dies auch in klinischen Leitlinien aufgrund der besseren Wirksamkeit der Akutmedikationen bei frühzeitiger Einnahme hervorgehoben wird [27, 28]. Andere klinische Studien im Feld der Migräne-Prophylaxe verfahren ebenso, wie Lipton et al. 2011 [29] und Reuter et al. 2018 [30].

Die Anzahl der Migränekopfschmerztag ist Bestandteil vieler der im vorliegenden Dossier zur Nutzenableitung von Galcanezumab herangezogenen, patientenrelevanten Endpunkte. Die Variable Migränekopfschmerztag setzt sich aus Tagen, an denen Migränekopfschmerzen oder wahrscheinliche Migränekopfschmerzen auftraten, zusammen. Dieses Vorgehen entspricht der Leitlinie “Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults”, welche von der IHS erarbeitet wurde [5].

Gemäß einer Übereinkunft von Fachgesellschaften gilt eine Migräne-Prophylaxe als wirksam, wenn die Anzahl der Migränekopfschmerztag um $\geq 50\%$ reduziert wird [6, 31]. Bei einer chronischen Migräne wird auch eine $\geq 30\%$ Reduktion als klinisch relevant betrachtet [5].

Entsprechend wurden folgende Migränekopfschmerztag-basierte Endpunkte für die frühe Nutzenbewertung von Galcanezumab herangezogen:

- $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag; außerdem wurden eine $\geq 75\%$ und 100% Reduktion als konservativer ausgelegte Ansprechkriterien ausgewertet
- Im Fall der chronischen Migräne wurde zusätzlich eine $\geq 30\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag ausgewertet
- Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura, mit migräneassoziierten Begleitsymptomen (Übelkeit und/oder Erbrechen; Photophobie und Phonophobie) und mit prodromalen Symptomen

Zusätzlich wurde ein Migränekopfschmerzstunden-basierter Endpunkt ausgewertet, um die Schmerzdauer höher auflösend abzubilden und zu bewerten:

- Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden

Viele Migräne-Patienten, insbesondere Patienten mit einer chronischen Verlaufsform, leiden meist zusätzlich zu den Migräne-typischen Beschwerden auch unter Kopfschmerzen, die als übergeordnete Kategorie per Definition sowohl Migränekopfschmerzen, wahrscheinliche Migränekopfschmerzen und Nicht-Migränekopfschmerzen umfassen (siehe Tabelle 4-6).

Für die frühe Nutzenbewertung von Galcanezumab wurden daher zusätzlich folgende Kopfschmerztag-basierte Endpunkte herangezogen:

- $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage
- $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage

Des Weiteren wurde der Einfluss der Prüfintervention auf die Anwendung von Akutmedikation während der Migränekopfschmerztage untersucht.

Die Einnahme von Akutmedikation wurde im ePRO Diary über die Frage „Haben Sie gestern Schmerzmittel gegen Ihre Kopfschmerzen genommen?“ dokumentiert. Patienten, die diese Frage bestätigten, waren aufgefordert, die angewendete Medikation anzugeben. Dafür mussten die Patienten eine Auswahl aus Medikamenten der folgenden Wirkstoffklassen treffen: Ergot-Derivate, nicht-steroidale Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), Paracetamol, Triptane, Kombinationsmedikationen aus den zuvor genannten Wirkstoffklassen und Medikamente für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen. Falls Patienten Medikamente gegen die Migränebeschwerden einnahmen, die nicht im ePRO Diary zur Auswahl standen, bestand die Möglichkeit „anderes“ Arzneimittel anzugeben.

Ein Risiko bei der Anwendung von Schmerzmitteln und Triptanen in der Akuttherapie der Migräne besteht in der Entwicklung eines Medikamenten-Übergebrauchs, der schließlich selbst Kopfschmerzen induzieren (sogenannter Medikamenten-induzierter Kopfschmerz) sowie zu weiteren gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen kann. Eine Zunahme des Risikos für die Entstehung von Kopfschmerzen aufgrund von Medikamenten-Übergebrauch wird nach ICHD-3 für Kombinationsanalgetika bei $n \geq 10$, für Monoanalgetika bei $n \geq 15$ und für Triptane bei $n \geq 10$ angenommen (Angaben jeweils in Einnahmetagen pro Monat).

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Therapie der Migräne-Attacke und Prophylaxe der Migräne empfiehlt, die Einnahme von Triptanen zu begrenzen (an < 10 Kopfschmerztagen pro Monat), um eine Entwicklung von Kopfschmerzen aufgrund von Medikamenten-Übergebrauch zu vermeiden [31]. Außerdem kann die Einnahme von Schmerzmitteln und Triptanen selbst mit UE wie Magenbeschwerden und Leberwerterhöhungen verbunden sein [32-34].

Daher ist die Reduktion der Akutmedikation als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen, welcher wie folgt definiert wurde:

- Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation

Weitere Details zu den zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen Endpunkten, zu Sensitivitätsanalysen und zu unterstützenden Analysen ermittelt anhand der Anzahl der Migränekopfschmerztag, Migränekopfschmerzstunden und Kopfschmerztag finden sich in Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8.

Patient Global Impression Skalen

Endpunkte zur Selbsteinschätzung der Krankheitsschwere und zur Verbesserung oder Verschlechterung der Krankheit sind als patientenrelevant zu bewerten.

Die Patient Global Impression Skalen sind Patientenfragebögen, die entweder die Einschätzung der Schwere der Krankheit (PGI-S) oder die Veränderung der Migräne (PGI-I) messen. Die Bewertung des PGI-S bzw. des PGI-I durch den Patienten erfolgte in den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien durch die Beantwortung jeweils einer Frage.

Mittels PGI-S wird die subjektive Bewertung der Ausprägung der Migräne auf einer Skala von 1-7 beurteilt (von 1 [normal, überhaupt nicht krank] bis 7 [äußerst krank]).

Mittels PGI-I erfolgt die Beurteilung der Veränderung der Migräne seit Beginn der Gabe der Prüfintervention auf einer Skala von 1-7 (von 1 [sehr viel besser] bis 7 [sehr viel schlechter]).

Für beide Instrumente existieren keine validierten und etablierten klinischen Relevanzschwellen (MID). Dementsprechend wurden folgende Endpunkte für die frühe Nutzenbewertung herangezogen:

- Veränderung des Patient Global Impression – Severity Scores
- Patient Global Impression – Improvement Score

In den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien erfolgte die Erhebung der PGI-S und PGI-I Patientenfragebögen mittels eines Tablet-PCs an den Studienzentren (Eingabe durch den Patienten).

Weitere Details zu den zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen Endpunkten ermittelt anhand des PGI-S und PGI-I finden sich in Tabelle 4-77 und Tabelle 4-83.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zahlreiche Studien belegen eine erhebliche Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund von Migräne [35]. Die negativen Folgen der Erkrankung zeigen sich auf körperlicher und psychischer Ebene und wirken sich auf das soziale, Arbeits- und familiäre Umfeld der Patienten aus [36]. Nicht nur die Schmerzen und die assoziierten Symptome während der Migräne-Attacke, sondern auch eine erhöhte Komorbidität einschließlich des Auftretens von Angststörungen und Depressionen erzeugen einen hohen Leidensdruck [37].

Endpunkte zur Lebensqualität sind per se patientenrelevant [3].

Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire Version 2.1

Der indikationsspezifische Patientenfragebogen MSQ ist ein in klinischen Studien standardmäßig eingesetztes, verlässliches und validiertes Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität von Migräne-Patienten [38-41]. Die Anwendung des MSQ wird auch vom G-BA empfohlen [2].

Der MSQ verfügt über 14 Items und bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Migräne-Patienten mehrdimensional auf drei verschiedenen Domänen ab:

- Role Function-Restrictive Domain (7 Items)
- Role Function-Preventive Domain (4 Items)
- Emotional Function Domain (3 Items)

Durch die drei Domänen des MSQ werden physische, psychische und soziale Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfragt. Mittels der MSQ Role Function-Restrictive Domain wird beispielsweise das Ausmaß der Migräne-bedingten Einschränkung von Alltagsaktivitäten, der Arbeit, im Umgang mit Familie und Freunden sowie hinsichtlich der Konzentrationsfähigkeit und der Energie gemessen.

Die MSQ Role Function-Preventive Domain gibt Auskunft über das Ausmaß der Migräne-bedingten Verhinderung der Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Alltagsaktivitäten sowie der Verrichtung der Arbeit.

In der MSQ Emotional Function Domain wird der Einfluss der Migräne auf das psychische Befinden des Patienten gemessen.

Durch die Abbildung von Migräne-bedingten körperlichen Beschwerden, funktionellen Einschränkungen, beeinträchtigten sozialen Komponenten und des psychischen Befindens wird durch den MSQ das multidimensionale Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat erhoben [42].

Bei Beantwortung des MSQ bewertet der Patient jedes Item auf einer Skala von 1-6, wobei sich alle Items auf die Häufigkeit der jeweils abgefragten Aspekte beziehen (von 1 [überhaupt nicht] bis 6 [durchgängig]). Die Domain Scores werden aus der Summe der vergebenen Punkte errechnet. Die jeweiligen Summen werden anschließend in eine 0-100 Punkte-Skala transformiert: Ein höherer Score zeigt eine bessere Lebensqualität des Patienten an. Aus den Domain Scores aller Domänen wird der Total Score für den Fragebogen errechnet.

Die psychometrischen Eigenschaften der einzelnen Items des MSQ wurden sowohl bei Patienten mit episodischer als auch bei Patienten mit chronischer Migräne untersucht. Für einige Items der MSQ Role Function-Preventive und MSQ Emotional Function Domain werden Bodeneffekte beschrieben. Unter Betrachtung der Ergebnisse der zusätzlichen Reliabilitäts- und Validitätsanalysen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die drei Domänen des MSQ trotz der beobachteten Bodeneffekte einzelner Items angemessen zwischen den Auswirkungen unterschiedlicher Migräneschweregrade differenzieren können [43]. Bei Analysen zur Strukturvalidität sind bei gleichzeitig guten Goodness-of-Fit-Indizes schwache psychometrische Eigenschaften eines Items beobachtet worden (Item 12, MSQ Emotional Function Domain). Getestete Modelle mit alternativen Faktorstrukturen bestätigten jedoch die Angemessenheit des bestehenden Messmodells des MSQ [44], trotz der im Vergleich zu den anderen Items des MSQ schwächeren psychometrischen Eigenschaft des Items 12. In der Schlussfolgerung wird der MSQ als ein reliables und valides Instrument zur Messung der multidimensionalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Migräne bewertet [43, 44].

Die für die frühe Nutzenbewertung herangezogenen Schwellenwerte für eine Responderanalyse wurden entweder im Rahmen der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien bestimmt oder von studienbasierten Berechnungen der MID abgeleitet.

Die MID der MSQ Role Function-Restrictive Domain wurde im Rahmen der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien in einer ankerbasierten Herangehensweise bestimmt. Dieses Vorgehen wurde mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Es wurden vier klinisch aussagekräftige und patientenberichtete Ankerendpunkte berücksichtigt (Migraine Disability Assessment [MIDAS], PGI-I, PGI-S, Anzahl von Migränekopfschmerztagen). Unter Verwendung des Youden Index wurde für die EVOLVE-1 und -2 Studien eine Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline von $\geq 25,0$ Punkten als klinisch bedeutsame Veränderung gewertet. In der REGAIN Studie ergab sich nach derselben Methodik ein Schwellenwert für eine klinisch bedeutsame Veränderung von $\geq 17,14$ Punkten [45]. Die Auswertungen basierend auf den oben beschriebenen MID in der episodischen ($\geq 25,0$) und der chronischen Migräne ($\geq 17,14$) wurden schließlich in die Fachinformation von Galcanezumab aufgenommen [1].

Eine publizierte, studienbasierte Berechnung ergab für den MSQ Role Function-Preventive Domain Score eine MID von 8,3 Punkten und für den MSQ Emotional Function Domain Score von 12,2 Punkten [46].

Entsprechend wurden folgende Endpunkte für die frühe Nutzenbewertung herangezogen:

- Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score:
 - EVOLVE-1, -2: MID $\geq 25,0$
 - REGAIN: MID $\geq 17,14$
- Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score:
 - EVOLVE-1, -2 und REGAIN: MID $\geq 8,3$
- Verbesserung im MSQ Emotional Function Domain Score:
 - EVOLVE-1, -2 und REGAIN: MID $\geq 12,2$

In den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien erfolgte die Erhebung des MSQ mittels eines Tablet-PCs an den Studienzentren (Eingabe durch den Patienten).

Weitere Details zu den zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen Endpunkten und unterstützenden Endpunkten ermittelt anhand des MSQ finden sich in Tabelle 4-89.

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten ist seitens des G-BA anerkannt und gefordert, um eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen [3].

Definition der Sicherheitsvariablen

Unerwünschte Ereignisse

Ein UE wurde definiert als jedes auftretende, nicht beabsichtigte Ereignis oder jedwede Verschlechterung eines existierenden medizinischen Zustands eines Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Ein solches UE steht nicht zwangsläufig in kausalem Zusammenhang mit der Anwendung des betreffenden Arzneimittels. Ein UE kann daher jegliches unbeabsichtigte und unerwartete Anzeichen (z.B. abnormale Laborwerte), Symptom oder eine vorübergehende Erkrankung in Verbindung mit der Anwendung eines zugelassenen oder in der Prüfung befindlichen Arzneimittels sein, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel besteht.

UE wurden mittels der Version 19.1 oder höher des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) klassifiziert und bei jeder Studienvisite erfasst. Die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist, werden entsprechend ihrer Behandlung dargestellt [13-15].

Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis

Ein UE wurde als unter der Behandlung auftretend gewertet (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE), wenn es nach Behandlungsbeginn bis 28 Tage nach der letzten Verabreichung der Prüfmedikation erstmalig auftrat oder sich verschlechterte [10-12].

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Galcanezumab wurden nur TEAE berücksichtigt, welche im Folgenden verkürzt als UE bezeichnet werden.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ein SUE wurde definiert als jegliches UE der Studie, das eine der folgenden Konsequenzen nach sich zog:

- Tod
- die Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- eine lebensbedrohliche Situation (d.h. unmittelbares Risiko zu versterben)
- eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
- eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler
- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führte, aber im Ermessen des medizinischen Fachpersonals als schwerwiegend einzuschätzen ist
- ein mit einem medizinischen Instrument (z.B. vorgefüllte Spritze) assoziiertes Ereignis, das eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um den dauerhaften Schaden einer Körperfunktion oder Körperstruktur abzuwenden [10-12]

Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Mittels dieser Auswertung wurden alle Abbrüche jeglicher Studienmedikation vor Beendigung der Studie erfasst, welche aufgrund eines UE auftraten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Systemorganklasse

Zusätzlich zur Darstellung jeglicher (S)UE wurden individuelle UE nach SOC analysiert. Diese wurden auf Basis der Häufigkeit ihres Auftretens ($\geq 10\%$ der Patienten in jeglichem Behandlungsarm [d.h. Placebo und GMB 120]) in jeglicher Studie in der betrachteten Analysepopulation (siehe folgender Abschnitt *Analysepopulation*) sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt [47].

Die auf diese Weise identifizierten SOC waren:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
- Erkrankung des Nervensystems
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Statistische Auswertungen

Statistische Analysen in der frühen Nutzenbewertung

Die im folgenden Abschnitt beschriebenen Methoden beziehen sich auf die Auswertungen der Endpunkte, welche zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden. Methoden zu den meta-analytisch zusammengefassten Studienergebnissen basierend auf patienten-individuellen Daten, welche ebenfalls in die Quantifizierung des Zusatznutzens eingingen, finden sich in Abschnitt 4.2.5.3; Methoden zu den Sensitivitätsanalysen finden sich im Abschnitt 4.2.5.4.

Methoden zu unterstützenden Analysen, die nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Galcanezumab herangezogen wurden, sind ebenfalls im folgenden Abschnitt beschrieben. Deren Ergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Die vorgelegten Analysen zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens basieren auf den Daten aus der doppelblinden Behandlungsperiode bis Monat 6 in den EVOLVE-1 und -2 Studien bzw. bis Monat 3 in der REGAIN Studie, falls nicht abweichend spezifiziert.

Die statistischen Analysen wurden mittels SAS® (Version 9.4) durchgeführt. Das Signifikanzniveau aller statistischen Tests betrug zweiseitig 5%.

Die Einträge aus dem ePRO Diary wurden für die Auswertung der Migränekopfschmerztage-, Migränekopfschmerzstunden- und Kopfschmerztage-basierten Variablen herangezogen. Die monatliche Compliance zum ePRO Diary wurde prozentual aus der tatsächlichen Anzahl täglicher ePRO Diary Einträge im Monat und der erwarteten Anzahl täglicher ePRO Diary Einträge im Monat berechnet. Die tatsächliche Anzahl täglicher ePRO Diary Einträge im Monat wurde als ePRO Diary Eintragung ohne fehlende Angaben definiert.

Zu Baseline und zu Monat 6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. Monat 3 (REGAIN) wurden die Werte kontinuierlicher Variablen deskriptiv als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (Standard Deviation, SD) zusammengefasst. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt.

Für Migränekopfschmerztage-, Migränekopfschmerzstunden-, Kopfschmerztage-, und PGI-I-basierte binäre und kontinuierliche Endpunkte wurde durch Mittelung über die Einzelmonate die gesamte doppelblinde Behandlungsperiode im Effektschätzer abgebildet (entsprechend Monat 1-6 bzw. Monat 1-3). Da diese Variablen einer, u.a. durch externe Faktoren beeinflussten, hohen Variabilität in Frequenz und Ausprägungsschwere der Migränekopfschmerzen und Kopfschmerzen unterliegen [48], wurde durch die Mittelung der Daten über die gesamte doppelblinde Behandlungsperiode ein repräsentativer Wert für die Analyse erzeugt. Außerdem ist die Erhebung der Schmerzbelastung über die Zeit von höherer Patientenrelevanz als die Erhebung der Schmerzbelastung allein zum letzten Monat der doppelblinden Behandlungsperiode.

Für binäre Endpunkte basierend auf dem MSQ und dem PGI-S wurde in den EVOLVE-1 und -2 Studien jeweils eine Mittelung über Monat 4-6 durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um die zweite Hälfte der doppelblinden Behandlungsperiode im Effektschätzer abzubilden. In der REGAIN Studie erfolgte die Auswertung der MSQ- und PGI-S-basierten Endpunkte jeweils zu Monat 3. Die Auswertung der MSQ- und PGI-S-basierten Endpunkte schloss aus dem Grund nur Werte späterer Studienzeitpunkte ein, da davon auszugehen ist, dass sich die in den Fragebögen erfassten Auswirkungen auf die Lebensqualität und Einschätzung der Krankheitsschwere erst mit Verzögerung in der Folge an eine Veränderung der Frequenz der Migränekopfschmerztag sowie Kopfschmerztag einstellt. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund relevant, dass die eingeschlossenen Patienten bereits viele Jahre unter der Migräne litten.

Für die Berechnung der Anteile der Patienten mit Response gemittelt über die Einzelmonate in Prozent, sowie der zugehörigen RR, OR und RD mit p-Werten und 95% KI wurde ein nach Patienten gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten (Binomialregression) mit einem Term für Behandlung herangezogen. Die binomialverteilten Daten setzen sich aus der Anzahl der Monate mit Response und der Anzahl der Monate unter Beobachtung zusammen. Zugehörige RR, OR und RD mit p-Werten wurden mit der Delta Methode aus dem Modell geschätzt. Bei den so ausgewerteten Endpunkten handelt es sich um Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag und monatlichen (mittelgradigen bis schweren) Kopfschmerztag, sowie Verbesserung der MSQ Role Function-Restrictive, -Preventive und Emotional Function Domain Scores.

Für die REGAIN Studie wurde hinsichtlich der Auswertung der Verbesserung in den MSQ Domain Scores zu Monat 3 eine logistische Regression mit einem Term für Behandlung durchgeführt. Zugehörige RR, OR und RD mit p-Werten und 95% KI wurden mit der Delta Methode aus dem Modell geschätzt.

Als unterstützende Analysen wurden kontinuierliche Variablen, die zur Quantifizierung des Zusatznutzens als binäre Endpunkte operationalisiert wurden, zusätzlich mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) ausgewertet und im Anhang 4-G dargestellt (Behandlungseffekte aus der MMRM gemittelt über die Monate der doppelblinden Behandlungsperiode). Die Modelle und inkludierten Kovariaten entsprachen den in den entsprechenden Analyseplänen der Studien angegebenen Modellen [13-15]. Es werden Δ LS Mean zwischen Behandlungsarmen mit p-Werten, sowie Standardfehler und 95% KI zu den jeweiligen Zeitpunkten berichtet.

Als zusätzliche unterstützende Analyse für MSQ-basierte Endpunkte wurde für die kontinuierliche Variable MSQ Total Score je eine MMRM-Analyse (gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode) in den Einzelstudien durchgeführt und der Effektschätzer Δ LS Mean berichtet.

Für kontinuierliche Endpunkte der Hauptanalyse (Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden, Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation, mit migräneassoziierten Begleitsymptomen, mit Aura und mit prodromalen Symptomen [jeweils gemittelt über Monat 1-6 bzw. 1-3], Veränderung des PGI-S Scores [gemittelt über Monat 4-6 bzw. zu Monat 3]) wurden Δ LS Mean zwischen den Behandlungsarmen mit p-Werten sowie Standardfehler und 95% KI mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariaten bestimmt. Mit der ANCOVA wurde ein einfacherer aber dennoch zum SAP vergleichbarer Ansatz vor dem Hintergrund der kleinen Stichprobengröße gewählt; MMRM-basierte Auswertungen werden als Sensitivitätsanalysen im Anhang gezeigt, siehe auch Abschnitt 4.2.5.4.

Für den PGI-I Score gemittelt über Monat 1-6 bzw. 1-3 wurden Δ LS Mean zwischen Behandlungsarmen mit p-Werten, sowie Standardfehler und 95% KI mittels ANOVA mit einem Term für Behandlung bestimmt, da es für diesen Score keinen Baseline-Wert gibt.

Aus den Modellen für kontinuierliche Variablen (ANCOVA, ANOVA) wurde das Hedges' g als standardisierte Mittelwertdifferenz geschätzt.

Alle Auswertungen außer den MMRM Analysen basieren auf Daten, in denen fehlende Werte mittels LOCF ersetzt wurden. Dabei wurde der letzte nach Behandlungsstart erhobene Wert für alle weiteren Zeitpunkte mit fehlenden Werten fortgeschrieben.

Für die Analysen jeglicher (S)UE, Behandlungsabbrüche aufgrund von UE und UE von besonderem Interesse wurde der Anteil der Patienten in Prozent, sowie für den Behandlungsarmvergleich das zugehörige RR, OR und RD mit p-Werten und 95% KI mittels logistischer Regression mit einem Term für Behandlung bestimmt. Anhand dieser Analysen wurde die Quantifizierung des Zusatznutzens vorgenommen. Ergänzend werden alle UE nach SOC und Preferred Term (PT) deskriptiv im Anhang 4-G dargestellt.

Falls für binäre Endpunkte bei einer Covariatenkombination über alle betreffenden Patienten kein Ereignis auftrat, wurden logistische Regressionen für die Berechnung von OR, RR und RD mit Hilfe von log-F(1,1) Datenpriors adjustiert [49].

Tabelle 4-7 zeigt eine Zusammenfassung der statistischen Methodik zur Auswertung der Endpunkte, die für die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden.

Tabelle 4-7: Statistische Methodik zur Auswertung der relevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens in den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien

Endpunkte	Zeitraum	Modell (Imputation)
Binäre Wirksamkeitsendpunkte		
Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$ (nur REGAIN), $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und $\geq 100\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage	<u>EVOLVE-1 und -2 und EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse:</u> gemittelt über Monat 1-6	Gruppiertes Logit-Modell (LOCF)
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage	<u>REGAIN:</u> gemittelt über Monat 1-3	Gruppiertes Logit-Modell (LOCF)
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage	<u>REGAIN:</u> gemittelt über Monat 1-3	Gruppiertes Logit-Modell (LOCF)
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive (EVOLVE-1 und -2: MID $\geq 25,0$; REGAIN: MID $\geq 17,14$), Role Function-Preventive (MID $\geq 8,3$) und Emotional Function Domain Score (MID $\geq 12,2$)	<u>EVOLVE-1 und -2 und EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse:</u> gemittelt über Monat 4-6 <u>REGAIN:</u> zu Monat 3	Gruppiertes Logit-Modell (LOCF) Logistische Regression (LOCF)
Kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte		
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden	<u>EVOLVE-1 und -2 und EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse:</u> gemittelt über Monat 1-6	ANCOVA (LOCF)
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation	<u>REGAIN:</u> gemittelt über Monat 1-3	ANCOVA (LOCF)
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen	<u>REGAIN:</u> gemittelt über Monat 1-3	ANCOVA (LOCF)
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie	<u>REGAIN:</u> gemittelt über Monat 1-3	ANCOVA (LOCF)
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura	<u>REGAIN:</u> gemittelt über Monat 1-3	ANCOVA (LOCF)
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen	<u>REGAIN:</u> gemittelt über Monat 1-3	ANCOVA (LOCF)
Veränderung des Patient Global Impression – Severity Scores	<u>EVOLVE-1 und -2 und EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse:</u> gemittelt über Monat 4-6 <u>REGAIN:</u> zu Monat 3	ANCOVA (LOCF) ANCOVA (LOCF)
Patient Global Impression – Improvement Score	<u>EVOLVE-1 und -2 und EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse:</u> gemittelt über Monat 1-6 <u>REGAIN:</u> gemittelt über Monat 1-3	ANOVA (LOCF) ANOVA (LOCF)

Endpunkte	Zeitraum	Modell (Imputation)
Sicherheit		
(S)UE UE, die zum Behandlungsabbruch führten UE von besonderem Interesse nach SOC	<u>EVOLVE-1 und -2 und</u> <u>EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-</u> <u>Analyse:</u> doppelblinde Behandlungsperiode <u>REGAIN:</u> doppelblinde Behandlungsperiode	Logistische Regression Logistische Regression
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ANOVA: Analysis of Variance (Varianzanalyse); IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); LOCF: Last Observation Carried Forward; MID: Minimal Important Difference; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich der Term Studie in das Modell integriert.		

Analysepopulationen

Die Endpunktanalysen zu den Zielgrößen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der ITT Population C durchgeführt; Endpunktanalysen zu den Zielgrößen Mortalität und Sicherheit wurden in der Safety Population C durchgeführt. In den betrachteten Studien waren die beiden Analysepopulationen identisch.

Die Definition und Herleitung der Analysepopulationen sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens

Bei Vorliegen geeigneter Ansprechkriterien bzw. MID wurde zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens die entsprechende Responderanalyse (RR bzw. RD, wenn ein RR nicht zu ermitteln war) herangezogen. Die kontinuierliche Auswertung der Variable wird unterstützend zur Responderanalyse in Anhang 4-G dargestellt.

Zur Einordnung in die Zusatznutzenkategorie wurde – falls erforderlich – die umgekehrte Effektrichtung des RR und des zugehörigen KI mittels Kehrwert gebildet.

Lag für einen Endpunkt ausschließlich eine kontinuierliche Datenauswertung aufgrund des Fehlens einer geeigneten MID vor, wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens mit Hilfe des Effektschätzers Hedges' g inklusive des zugehörigen 95% KI bewertet [21].

Zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurden Ergebnisse aus einer IPD-Meta-Analyse der EVOLVE-1 und -2 Studien – eine hinreichende Homogenität der Resultate vorausgesetzt (Interaktions-p-Wert $\geq 0,05$) – herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Falls sich in der IPD-Meta-Analyse eine signifikante Heterogenität zwischen den Einzelstudien-Ergebnissen zeigte, wird zwar der Gesamtschätzer beider Studien dargestellt, dieser wurde jedoch nicht zur Herleitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. In diesem Fall wurde der Zusatznutzen auf Basis der EVOLVE-2 Studie abgeleitet, da diese eine mehr als dreifach größere Stichprobe (ITT Population C: N = 55) als die EVOLVE-1 Studie (ITT Population C: N = 17) und somit eine höhere statistische Power besaß und zudem Patienten aus Europa beinhaltete (siehe Tabelle 4-16).

Aufgrund von Unterschieden in den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Baseline zwischen der REGAIN Studie bei Patienten mit chronischer Migräne und den EVOLVE-1 und -2 Studien bei Patienten mit episodischer Migräne, v.a. hinsichtlich der Anzahl der Migränekopfschmerztag sowie Kopfschmerztag, wurde die REGAIN Studie nicht in die meta-analytische Auswertung eingeschlossen.

Zusammenfassend wurde der medizinische Zusatznutzen von Galcanezumab gemäß Fragestellung C über die EVOLVE-1, -2 (EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse; falls Interaktions-p-Wert $\geq 0,05$) und REGAIN Studien abgeleitet, sofern die Konsistenz der Studienergebnisse gegeben war. Eine Differenzierung nach Einzelstudien bzw. Migräne-Verlaufsform (episodische bzw. chronische Migräne) wurde nur dann vorgenommen, wenn die Effekte zwischen den Studien nicht gleichgerichtet waren.

Bei der Betrachtung der episodischen und chronischen Verlaufsform der Migräne ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, dass es sich hierbei nicht um ein statisches Konzept handelt, sondern um eine Beschreibung der zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt aktuellen Ausprägung der Erkrankung. Bei den betroffenen Patienten kann sich die Frequenz der Migränekopfschmerztag sowie deren Charakteristika und Schweregrad in Abhängigkeit von externen Faktoren, psychosozialen Belastungen oder Behandlungsmaßnahmen verändern, und zwar sowohl in Richtung einer Abnahme als auch einer Zunahme [50]. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte können die drei pivotalen Studien sowohl in ihrer Gesamtheit betrachtet werden (Kontinuum des Krankheitsbildes Migräne) als auch getrennt nach dem aktuellen Status der betrachteten Population (episodische vs. chronische Verlaufsform). Damit im Einklang sah der G-BA im Beratungsgespräch keine Aufteilung des Anwendungsgebiets in episodische und chronische Migräne vor [2].

Die Zusatznutzenkategorien werden gemäß AM-NutzenV wie folgt definiert [51]:

- Erheblicher Zusatznutzen: „[...] nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von §2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen [...]“

- **Beträchtlicher Zusatznutzen:** „[...] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von §2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen [...]“
- **Geringer Zusatznutzen:** „[...] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von §2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen [...]“

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 Effekten⁴ 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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 4.2.5.4).

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

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren zur quantitativen Zusammenfassung der Ergebnisse von zwei oder mehr Studien mit verwandter Fragestellung, um dadurch die Aussagekraft ggü. den Einzelstudien zu erhöhen. Voraussetzung für die methodische Zulässigkeit von Meta-Analysen ist eine ausreichende Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich des Designs und der Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte aus den jeweiligen Einzelstudien.

Die für die Beantwortung der Fragestellung C im Abschnitt 4.3.1.1.4 identifizierten EVOLVE-1 und -2 Studien bei Patienten mit episodischer Migräne sind für eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse geeignet, da beide Studien als Schwesterstudien mit derselben Fragestellung und identischem Studiendesign konzipiert wurden. Sie unterscheiden sich nur in den geografischen Regionen, in denen die Studien durchgeführt wurden. Während die EVOLVE-1 Studie in Studienzentren in Nordamerika durchgeführt wurde, wurden Patienten der EVOLVE-2 Studie in Zentren in Nord- und Südamerika, Europa und Asien eingeschlossen.

Die ebenfalls als relevant für die frühe Nutzenbewertung identifizierte REGAIN Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) wurde bei Patienten mit chronischer Migräne durchgeführt. Aufgrund der Unterschiede zwischen Patienten mit episodischer und chronischer Migräne in den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Baseline, v.a. hinsichtlich der Anzahl der Migränekopfschmerztag sowie Kopfschmerztag (siehe Tabelle 4-18 bzw. Tabelle 4-19), wurde die REGAIN Studie nicht in die meta-analytische Auswertung der EVOLVE-1 und -2 Studien eingeschlossen.

Da für die EVOLVE-1 und -2 Studien patienten-individuelle Daten vorlagen, wurden die Daten beider Studien in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse zusammengeführt.

Die Modelle zur Auswertung binärer und kontinuierlicher Endpunkte der jeweiligen Einzelstudien (siehe Abschnitt 4.2.5.2) wurden in der IPD-Meta-Analyse um den Term für Studie erweitert.

Die Homogenität der beiden Studien wurde unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Studie und Behandlung in die Modelle bewertet, wobei ein p-Wert < 0,05 als Beleg für Heterogenität gewertet wurde. Die Zusammenfassung der Studienergebnisse wurde auch in diesen Fällen berichtet, aber nicht für die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Für die Vollständigkeit wurden Meta-Analysen auf aggregierten Resultaten der EVOLVE-1 und -2 Einzelstudien berechnet und daraus Forest-Plots erstellt sowie das Vorliegen von Heterogenität mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten). Diese Ergebnisse wurden allerdings nicht zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Es wurden generell nur solche Endpunkte meta-analytisch ausgewertet, die zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen wurden (siehe Tabelle 4-7).

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.

Sensitivitätsanalysen dienen auf Studienebene der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse ggü. methodischer Variation einschließlich des Umgangs mit fehlenden Werten, Beurteilung verschiedener Erhebungszeitpunkte und verwendeter MID.

Im vorliegenden Modul 4 A wurden die in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Analysen bzgl. der Erhebungszeitpunkte, des Umgangs mit fehlenden Daten und der Verwendung alternativer MID einer Sensitivitätsanalyse unterzogen; hierbei wurden:

- binäre Wirksamkeitsendpunkte jeweils zu den Einzelmonaten ausgewertet
- kontinuierliche Endpunkte mittels MMRM ausgewertet
- alternative MID für den MSQ verwendet: Function-Restrictive (MID $\geq 5,0$), Role Function-Preventive (MID $\geq 5,0$) und Emotional Function Domain Score (MID $\geq 10,6$) [52]

Hinsichtlich der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse wurde für die binären Endpunkte, die auf Migränekopfschmerztagen und Kopfschmerztagen basieren, zur Berechnung des Anteils der Patienten mit Response in Prozent jeweils eine logistische Regression mit Termen für Studie und Behandlung zu den Einzelmonaten gerechnet. Zugehörige RR, OR und RD mit p-Werten und 95% KI wurden mit der Delta Methode aus dem Modell geschätzt.

Hinsichtlich der Einzelstudien wurden für die Auswertung binärer Endpunkte zu den Einzelmonaten die Anteile der Patienten mit Response in Prozent, sowie das zugehörige RR, OR und RD deskriptiv aus den Daten bestimmt. Zur Bewertung des Behandlungseffekts wurden Chi-Quadrat-Tests berechnet.

Im Falle des Chi-Quadrat-Tests wurde eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen) für die Berechnung von RR und OR vorgenommen, falls in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde.

Aus MMRM-Analysen kontinuierlicher Endpunkte wurden die Effektschätzer gemittelt über die Monate der doppelblinden Behandlungsperiode in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse und der REGAIN Studie berechnet (siehe Anhang 4-G). Die Modelle und inkludierten Covariaten entsprachen den in den entsprechenden SAP der Studien angegebenen Modellen [13-15].

Für den PGI-S wurde der Effektschätzer in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse gemittelt über Monat 4-6 und in der REGAIN Studie zu Monat 3 aus der MMRM-Analyse berechnet.

Hinsichtlich der Verwendung alternativer MID für die Einzeldomänen des MSQ erfolgte die Auswertung gemäß der Hauptanalyse wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Die Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-8 zusammengefasst.

Tabelle 4-8: Zusammenfassung der statistischen Methodik zu den Sensitivitätsanalysen

Wirksamkeitsendpunkte	Zeitraum	Modell (Imputation)
Binäre Wirksamkeitsendpunkte		
Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$ (nur REGAIN), $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder $\geq 100\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage	<u>EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse</u> ^a : zu Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6	Logistische Regression (LOCF)
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage	<u>REGAIN</u> : zu Monat 1, 2, 3	Chi-Quadrat-Test (LOCF)
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage		
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive (EVOLVE-2: MID $\geq 25,0$; REGAIN: MID $\geq 17,14$), Role Function-Preventive (MID $\geq 8,3$) und Emotional Function Domain Score (MID $\geq 12,2$)	<u>EVOLVE-1 und -2</u> ^b : zu Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6	Chi-Quadrat-Test (LOCF)
	<u>REGAIN</u> : zu Monat 1, 2, 3	Chi-Quadrat-Test (LOCF)
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive (MID $\geq 5,0$), Role Function-Preventive (MID $\geq 5,0$) und Emotional Function Domain Score (MID $\geq 10,6$) ^c	<u>EVOLVE-1 und -2</u> ^b : gemittelt über Monat 4-6	Gruppiertes Logit-Modell (LOCF)
	<u>REGAIN</u> : zu Monat 3	Logistische Regression (LOCF)
Kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte		
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden	<u>EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse</u> ^a : gemittelt über Monat 1-6	MMRM
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation	<u>REGAIN</u> : gemittelt über Monat 1-3	MMRM
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen		

Wirksamkeitsendpunkte	Zeitraum	Modell (Imputation)
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen Patient Global Impression – Improvement Score		
Veränderung des Patient Global Impression – Severity Scores	<u>EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse^a</u> : gemittelt über Monat 4-6	MMRM
	<u>REGAIN:</u> zu Monat 3	MMRM
IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); LOCF: Last Observation Carried Forward; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen). a: Sensitivitätsanalysen werden für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse dargestellt. b: Sensitivitätsanalysen werden für die Einzelstudien (EVOLVE-1 und -2) dargestellt. c: Alternative MID basierend auf [52].		

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.

Im vorliegenden Modul 4 A wurden für die Fragestellung C die Ergebnisse zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zur Sicherheit hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Potenziell variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests untersucht.

Lag ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen.

Subgruppenanalysen wurden gemäß des IQWiG-Methodenpapiers nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasste und bei binären Variablen mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen auftraten [21]. Davon ausgenommen waren die gemäß VerFO obligatorisch durchzuführenden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere [3], welche auch bei geringeren Patienten- oder Ereigniszahlen dargestellt werden.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 4-9 dargestellten Subgruppenanalysen in den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien durchgeführt.

Tabelle 4-9: Subgruppen in den pivotalen Galcanezumab Studien

Präspezifizierte Subgruppe	Trennpunkte		
	EVOLVE-1 Studie	EVOLVE-2 Studie	REGAIN Studie
Geschlecht	männlich vs. weiblich	männlich vs. weiblich	männlich vs. weiblich
Ethnie I	hispanisch oder lateinamerikanisch vs. andere vs. nicht berichtet	hispanisch oder lateinamerikanisch vs. andere vs. nicht berichtet	hispanisch oder lateinamerikanisch vs. andere vs. nicht berichtet
Ethnie II	weiß vs. andere Zugehörigkeit	weiß vs. andere Zugehörigkeit	weiß vs. andere Zugehörigkeit
Region	–	Nordamerika vs. Europa vs. andere	Nordamerika vs. Europa vs. andere
Anzahl monatlicher Migränekopfschmerztag zu Baseline	< 8 vs. ≥ 8	< 8 vs. ≥ 8	-
Auftreten von Aura zu Baseline	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe	-	-	ja vs. nein
Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline	-	-	ja vs. nein

Begründung zur Darstellung der Subgruppen

In der Anlage II zum 5. Kapitel der VerFO sind Analysen zu den Merkmalen Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Ländereffekten vorgegeben. Eine Subgruppenanalyse nach Alter war gemäß SAP nicht präspezifiziert und wurde im Zuge der frühen Nutzenbewertung mit folgenden Merkmalsausprägungen aufgenommen: 18-40 Jahre vs. > 40-50 Jahre vs. > 50-55 Jahre vs. > 55 Jahre. Die Einteilung wurde basierend auf der Prävalenzverteilung von Migränekopfschmerzen in der Altersstruktur der Patienten vorgenommen. Die altersstandardisierte globale Prävalenz der Migräne ist bei Patienten unter 40 Jahren am höchsten und nimmt ab dem Alter von 40 Jahren ab, ab einem Alter von 50 Jahren ist die Prävalenz am geringsten [53].

Das Subgruppenmerkmal Anzahl monatlicher Migränekopfschmerztagen zu Baseline kann als Abschätzung der Migräne-Krankheitsschwere verstanden werden. Analysen des Merkmals Krankheitsschwere sind gemäß Verfo ebenfalls als obligatorisch anzusehen. In einem Gruppenvergleich konnten ab einer Anzahl von ≥ 8 monatlichen Migränekopfschmerztagen kernspintomografisch strukturelle und funktionale Unterschiede im Vergleich zu Patienten mit einer niederfrequenten Anzahl an Migränekopfschmerztagen beobachtet werden [54]. Um Patienten mit einer hochfrequenten bzw. niederfrequenten Anzahl an Migränekopfschmerztagen in den Subgruppenanalysen zu untersuchen, wurde der Trennpunkt bei < 8 monatlichen bzw. ≥ 8 monatlichen Migränekopfschmerztagen gesetzt.

In der REGAIN Studie war laut CSP einem Drittel der Patienten die Einnahme von Propranolol oder Topiramate zur Migräne-Prophylaxe begleitend zur Prüfmedikation erlaubt. Außerdem wurden auch Patienten mit Medikamenten-Übergebrauch eingeschlossen. Der Medikamenten-Übergebrauch wurde nach ICHD-3 beta definiert [23]. Um den Einfluss der Migräne-Prophylaxe und des Medikamenten-Übergebrauchs auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Galcanezumab zu untersuchen, wurden die entsprechenden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die gemäß SAP a priori definierte Subgruppenanalyse nach unzureichendem Ansprechen auf ≥ 2 Migräne-Prophylaktika konnte für die vorliegende frühe Nutzenbewertung nicht durchgeführt werden, da in der ITT Population C (Herleitung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), welche Patienten zur Beantwortung der Fragestellung C beinhaltet, die Merkmalsausprägung eines Nicht-Ansprechens auf < 2 vorherige medikamentöse Migräne-Prophylaxen nicht vorkommt.

Statistische Methodik

Zur Beurteilung der Relevanz von Subgruppen wurden die in den statistischen Methoden (siehe Abschnitt 4.2.5.2) beschriebenen Modelle um den Faktor Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Subgruppe und Behandlung erweitert. Die p-Werte aus diesen Interaktionstests werden tabellarisch zusammengefasst. Nur für Endpunkte mit signifikantem Interaktions-p-Wert werden Details der Subgruppenanalysen aus den Modellen berichtet. Dies umfasst OR, RR und RD für gruppierte Logit-Modelle und logistische Regressionen, sowie Δ LS Mean für ANCOVA Modelle, jeweils mit zugehörigen p-Werten.

Für die EVOLVE-1 und -2 Studien wurden primär die Modelle der IPD-Meta-Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.3) um den Interaktionsterm erweitert. Für solche Endpunkte, bei denen in der IPD-Meta-Analyse ein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vorlag, wurde die EVOLVE-2 Studie für die Detaildarstellung der Subgruppenanalyse herangezogen. Die EVOLVE-2 Studie besaß nach Modifikation der Analysepopulation zur Beantwortung der Fragestellung C eine mehr als dreifach größere Stichprobe (ITT Population C: N = 55) als die EVOLVE-1 Studie (ITT Population C: N = 17) und war somit für die Durchführung von Subgruppenanalysen besser gepowert.

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, 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 ist¹¹.

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 untersuchen¹².

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.

⁷ 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.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

- *Genaue 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.*

Im vorliegenden Modul 4 A wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab zur Beantwortung der Fragestellung A bis C herangezogen.

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer 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 ^a	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
EVOLVE-1 (CGAG)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsdauer: 6 Monate	Galcanezumab 120 mg, Galcanezumab 240 mg, Placebo
EVOLVE-2 (CGAH)	Ja	Ja	Laufend	Behandlungsdauer: 6 Monate	Galcanezumab 120 mg, Galcanezumab 240 mg, Placebo
REGAIN (CGAI)	Ja	Ja	Laufend	Behandlungsdauer: 3 Monate (+ 9 Monate optional)	Galcanezumab 120 mg, Galcanezumab 240 mg, Placebo
ART-01	Ja	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsdauer: 3 Monate	Galcanezumab 150 mg, Placebo
CGAB	Ja	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsdauer: 3 Monate	Galcanezumab 5 mg, Galcanezumab 50 mg, Galcanezumab 120 mg, Galcanezumab 300 mg, Placebo
CGAN	Ja	Ja	Laufend	Behandlungsdauer: 6 Monate	Galcanezumab 120 mg, Galcanezumab 240 mg, Placebo
CGAW	Nein	Ja	Laufend	Behandlungsdauer: 3 Monate	Galcanezumab 120 mg, Placebo
a: Zusätzlich wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer im Anwendungsgebiet die Studien CGAJ und CGAP gesponsert. Hierbei handelt es sich um randomisierte nicht kontrollierte Safety Studien, die daher nicht weiter für die Studienselektion berücksichtigt wurden.					

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.

Stand der Information: 4. Februar 2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 4-11 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
Fragestellung A	
EVOLVE-1	Vergleichstherapie – Vergleichstherapie entspricht nicht der durch den G-BA benannten ZVT.
EVOLVE-2	Vergleichstherapie – Vergleichstherapie entspricht nicht der durch den G-BA benannten ZVT.
REGAIN	Vergleichstherapie – Vergleichstherapie entspricht nicht der durch den G-BA benannten ZVT.
ART-01	Intervention – Dosierung entspricht nicht der Zulassung.
CGAB	Intervention – Dosierung entspricht nicht der Zulassung ^a .
CGAN	Vergleichstherapie – Vergleichstherapie entspricht nicht der durch den G-BA benannten ZVT.
CGAW	Vergleichstherapie – Vergleichstherapie entspricht nicht der durch den G-BA benannten ZVT.
Fragestellung B	
EVOLVE-1	Vergleichstherapie – Vergleichstherapie entspricht nicht der durch den G-BA benannten ZVT.
EVOLVE-2	Vergleichstherapie – Vergleichstherapie entspricht nicht der durch den G-BA benannten ZVT.
REGAIN	Vergleichstherapie – Vergleichstherapie entspricht nicht der durch den G-BA benannten ZVT.
ART-01	Intervention – Dosierung entspricht nicht der Zulassung.
CGAB	Intervention – Dosierung entspricht nicht der Zulassung ^a .
CGAN	Vergleichstherapie – Vergleichstherapie entspricht nicht der durch den G-BA benannten ZVT.
CGAW	Vergleichstherapie – Vergleichstherapie entspricht nicht der durch den G-BA benannten ZVT.
Fragestellung C	
ART-01	Intervention – Dosierung entspricht nicht der Zulassung.
CGAB	Intervention – Dosierung entspricht nicht der Zulassung ^a .
CGAN	Laufend – keine Ergebnisse zum Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügbar.
CGAW	Laufend – keine Ergebnisse zum Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügbar.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.	
a: Die gemäß Fachinformation einmalige Anfangsdosis von 240 mg Galcanezumab wurde nicht verabreicht.	

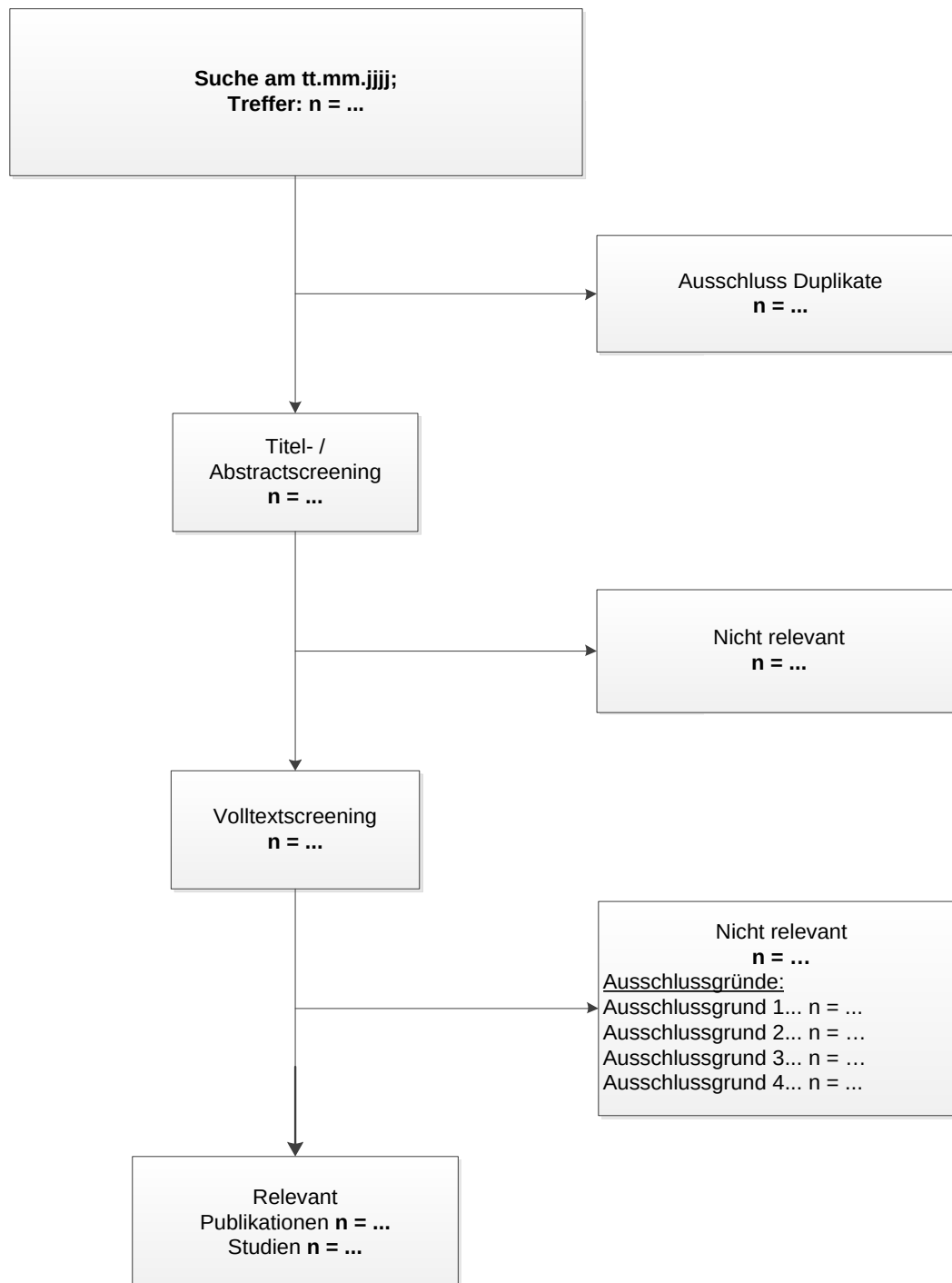
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



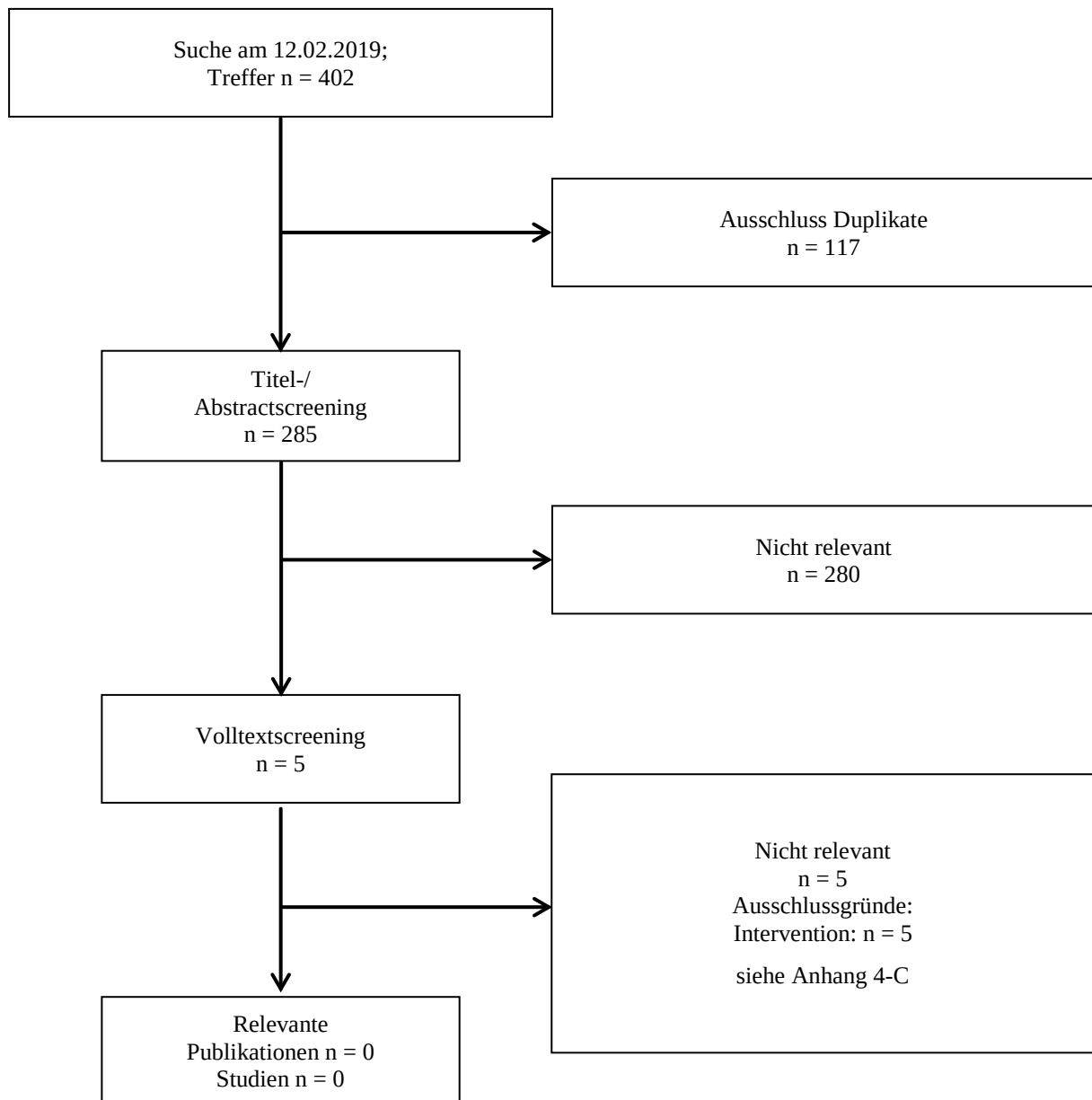


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung A und B)

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 12. Februar 2019 statt und erzielte insgesamt 402 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 117$) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 285 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Zur Beantwortung der Fragestellung A und B wurden alle identifizierten Studien als nicht relevant eingestuft und somit konnte keine Studie in die Bewertung eingeschlossen werden.

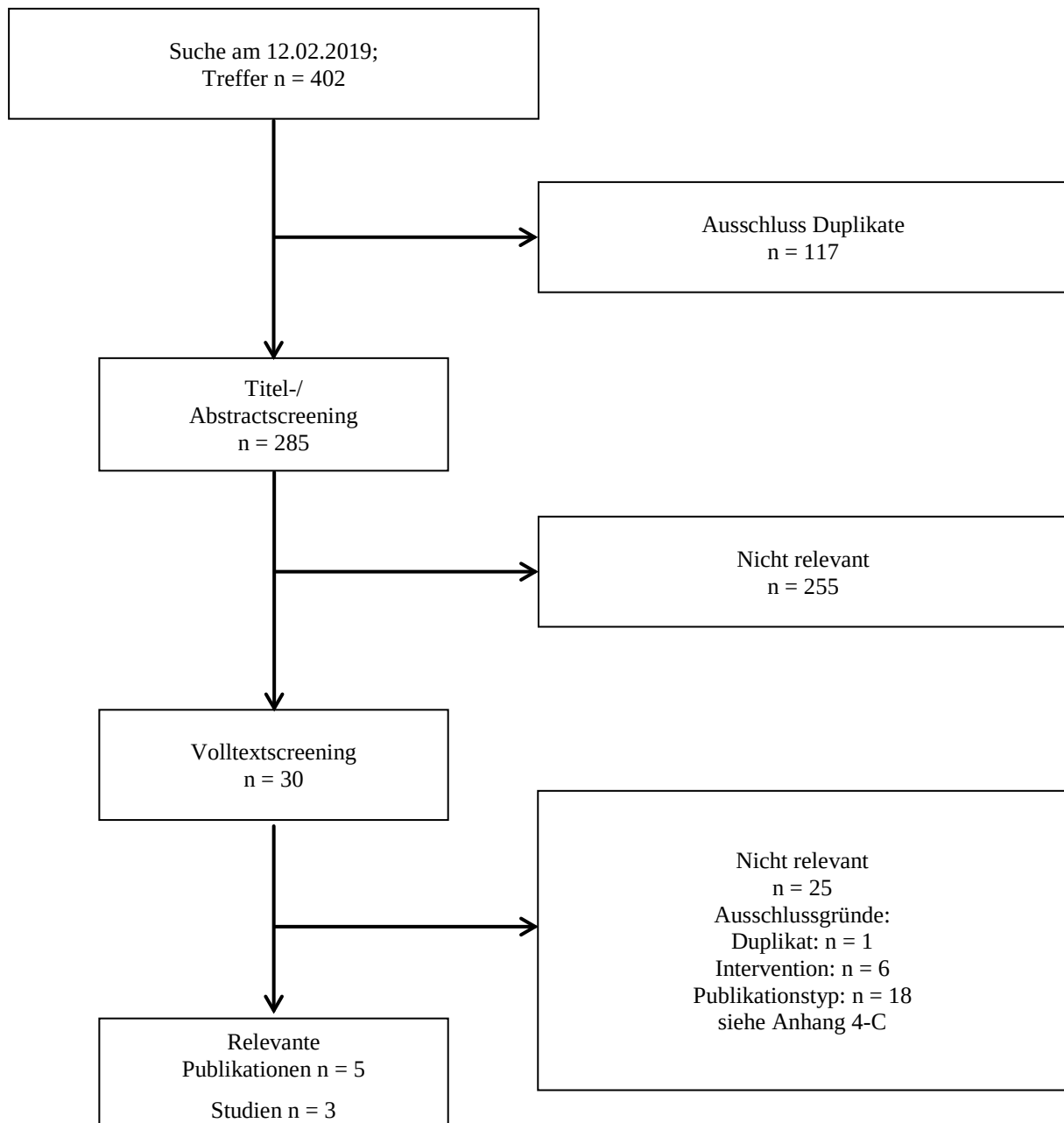


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung C)

Die bibliografische Literaturrecherche zur Beantwortung der Fragestellung C fand am 12. Februar 2019 statt und erzielte insgesamt 402 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 117) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 285 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach Studienpublikationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Galcanezumab im direkten Vergleich zu der vom G-BA benannten ZVT der Fragestellung C ergab fünf relevante Publikationen (Anhang 4-C). Die Publikationen enthielten Ergebnisse zu drei relevanten Studien.

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)
Fragestellung A und B				
Nicht zutreffend.				
Fragestellung C				
EVOLVE-1 (CGAG) NCT02614183	clinicaltrials.gov [55] ICTRP [56]	Ja	Ja [57-59]	Abgeschlossen
EVOLVE-2 (CGAH) NCT02614196	clinicaltrials.gov [60] ICTRP [61] EU-CTR [62] PharmNet.Bund [63]	Ja	Ja [58, 59, 64]	Laufend
REGAIN (CGAI) NCT02614261	clinicaltrials.gov [65] ICTRP [66] EU-CTR [67] PharmNet.Bund [68]	Ja	Ja [58, 69]	Laufend
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Im Rahmen der Studienregistersuche wurden keine RCT von Galcanezumab ggü. einer der vom G-BA benannten ZVT zur Beantwortung der Fragestellung A und B identifiziert.

Für die Beantwortung der Fragestellung C ergab die Studienregistersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Galcanezumab im direkten Vergleich zu Placebo drei relevante Studien (Tabelle 4-12). Die EVOLVE-1 [55] und -2 Studien [60] wurden bei Patienten mit episodischer Migräne durchgeführt. Die REGAIN Studie [65] wurde bei Patienten mit chronischer Migräne durchgeführt.

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

Stand der Information: Die Studienregistersuche wurde am 4. Februar 2019 und die bibliografische Literaturrecherche wurde am 12. Februar 2019 durchgeführt.

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])
Fragestellung A						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
Fragestellung B						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
Fragestellung C						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
BSC (Placebo)						
EVOLVE-1 (CGAG)	Ja	Ja	Nein	Ja [13, 16]	Ja [55, 56]	Ja [57]
EVOLVE-2 (CGAH)	Ja	Ja	Nein	Ja [14, 17]	Ja [60-63]	Ja [64]
REGAIN (CGAI)	Ja	Ja	Nein	Ja [15, 18]	Ja [65-68]	Ja [69]
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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Für die Beantwortung der Fragestellung A und B in den jeweiligen Teilpopulationen lagen jeweils keine geeigneten RCT vor.

Für die Beantwortung der Fragestellung C wurden drei geeignete RCT identifiziert (EVOLVE-1, -2 und REGAIN). Daher werden in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 nur Daten zur Beantwortung der Fragestellung C vorgelegt.

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	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EVOLVE-1	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene Patienten mit episodischer Migräne ^a .	GMB 120 mg (N = 213) GMB 240 mg (N = 212) Placebo (N = 433) In die Nutzenbewertung eingeschlossene Patienten ^b : GMB 120 mg (N = 7) Placebo (N = 10)	Screening und Washout-Phase: 3 bis 45 Tage, Visite 1. prospektive Baseline-Phase: 30 bis 40 Tage, Visite 2. doppelblinde Behandlungsperiode: 6 Monate, Visite 3 bis 12. post-treatment Follow-up: 4 Monate, Visite 12 bis 14.	<u>Ort:</u> USA, Kanada <u>Zeitraum:</u> Erster Patient randomisiert: 11. Januar 2016. Letzter Patient beendete doppelblinde Behandlungsperiode: 22. März 2017. Datenbankschluss für die Analyse der doppelblinden Behandlungsperiode: 28. April 2017.	Primärer Endpunkt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monate 1 bis 6 ggü. Baseline. Patientenrelevante sekundäre und tertiäre Endpunkte ^c: Ermittelt anhand der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage und -stunden, der monatlichen Kopfschmerztage, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura, der monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Übelkeit und/oder Erbrechen, der monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Photophobie und Phonophobie, der monatlichen Migränekopfschmerztagen mit prodromalen Symptomen, der Schwere der verbleibenden monatlichen Migränekopfschmerzen, der Schwere der Kopfschmerzen, des

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		MSQ Version 2.1 Total Scores und der Scores der MSQ Domänen, des Patient Global Impression – Severity Scores, des Patient Global Impression – Improvement Scores, des MIDAS Gesamtscores, Sicherheitsvariablen.
EVOLVE-2	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene Patienten mit episodischer Migräne ^a .	GMB 120 mg (N = 231) GMB 240 mg (N = 223) Placebo (N = 461) In die Nutzenbewertung eingeschlossene Patienten ^b : GMB 120 mg (N = 27) Placebo (N = 28)	Screening und Washout-Phase: 3 bis 45 Tage, Visite 1. prospektive Baseline-Phase: 30 bis 40 Tage, Visite 2. doppelblinde Behandlungsperiode: 6 Monate, Visite 3 bis 12. post-treatment Follow-up: 4 Monate, Visite 12 bis 14.	<u>Ort:</u> Argentinien, Tschechien, Deutschland, Israel, Mexiko, Niederlande, Spanien, Korea, Taiwan, Großbritannien, Vereinigte Staaten <u>Zeitraum:</u> Erster Patient randomisiert: 29. Januar 2016. Letzter Patient beendete doppelblinde Behandlungsperiode: 29. März 2017. Datenbankschluss für die Analyse der doppelblinden	Primärer Endpunkt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monate 1 bis 6 ggü. Baseline. Patientenrelevante sekundäre und tertiäre Endpunkte ^c: Ermittelt anhand der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage und -stunden, der monatlichen Kopfschmerzstage, der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation, der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura, der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen, der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie, der monatlichen

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
					Behandlungsperiode: 5. Mai 2017.	Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen, der Schwere der verbleibenden monatlichen Migränekopfschmerzen, der Schwere der Kopfschmerzen, des MSQ Version 2.1 Total Scores und der Scores der MSQ Domänen, des Patient Global Impression – Severity Scores, des Patient Global Impression – Improvement Scores, des MIDAS Gesamtscores, Sicherheitsvariablen.
REGAIN	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene Patienten mit chronischer Migräne ^d .	GMB 120 mg (N = 278) GMB 240 mg (N = 277) Placebo (N = 558) In die Nutzenbewertung eingeschlossene Patienten ^b : GMB 120 mg (N = 36) Placebo (N = 110)	Screening und Washout-Phase: 3 bis 45 Tage, Visite 1. prospektive Baseline-Phase: 30 bis 40 Tage, Visite 2. doppelblinde Behandlungsperiode: 3 Monate, Visite 3 bis 6. open-label Extension-Phase	<u>Ort:</u> Argentinien, Kanada, Tschechien, Deutschland, Israel, Italien, Mexiko, Niederlande, Spanien, Taiwan, Großbritannien, Vereinigte Staaten <u>Zeitraum:</u> Erster Patient randomisiert: 12. Januar 2016. Letzter Patient beendete doppelblinde	Primärer Endpunkt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monate 1 bis 3 ggü. Baseline. Patientenrelevante sekundäre und tertiäre Endpunkte^c: Ermittelt anhand der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage und -stunden, der monatlichen Kopfschmerztage, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura, der monatlichen

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				(optional): 9 Monate, Visite 7 bis 15. post-treatment Follow-up: 4 Monate, Visite 16 bis 18.	Behandlungsperiode: 16. März 2017. Datenbankschluss für die Analyse der doppelblinden Behandlungsperiode: 5. Mai 2017.	Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen, der Schwere der verbleibenden monatlichen Migränekopfschmerzen, der Schwere der Kopfschmerzen, des MSQ Version 2.1 Total Scores und der Scores der MSQ Domänen, des Patient Global Impression – Severity Scores, des Patient Global Impression – Improvement Scores, des MIDAS Gesamtscores, Sicherheitsvariablen.
GMB: Galcanezumab; ICHD: International Classification of Headache Disorders; MIDAS: Migraine Disability Assessment; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie). a: Die Diagnose einer Migräne erfolgte gemäß der ICHD-3 beta Kriterien [23], die Klassifizierung der episodischen Migräne erfolgte nach den Einschlusskriterien (Auftreten von durchschnittlich 4-14 Migränekopfschmerztagen und mindestens zwei Migräne-Attacken während der prospektiven Baseline-Phase). b: In Folge der Modifikation der Analysepopulation. c: Eine ausführliche Beschreibung der in den Studien erhobenen Endpunkte erfolgt in Anhang 4-E. Die Definition der Variablen ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. d: Die Diagnose der Migräne erfolgte gemäß der ICHD-3 beta Kriterien [23], die Klassifizierung der chronischen Migräne erfolgte nach den Einschlusskriterien (Auftreten von mindestens 15 Kopfschmerztagen im Monat, von denen mindestens acht die Kriterien von Migränekopfschmerzen erfüllen).						

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.

Studiendesign

EVOLVE-1 und -2 (episodische Migräne)

Bei den für die frühe Nutzenbewertung von Galcanezumab herangezogenen Phase 3 Studien EVOLVE-1 und -2 handelt es sich um multizentrische, multinationale, placebokontrollierte RCT mit doppelblindem Parallelgruppen-Design bei erwachsenen Patienten mit episodischer Migräne (Tabelle 4-14).

Die EVOLVE-1 und -2 Studien wurden als Schwesterstudien konzipiert und weisen ein identisches Studiendesign auf. Der Unterschied zwischen den Studien besteht in der Verteilung der Studienzentren (EVOLVE-1: Nordamerika, EVOLVE-2: Nord- und Südamerika, Europa und Asien). Der Datenbankschluss der doppelblinden Behandlungsperiode der EVOLVE-1 Studie erfolgte am 28. April 2017, für die EVOLVE-2 Studie am 5. Mai 2017.

REGAIN (chronische Migräne)

Bei der Phase 3 Studie REGAIN handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, placebokontrollierte RCT mit doppelblindem Parallelgruppen-Design bei erwachsenen Patienten mit chronischer Migräne (Tabelle 4-14). Die REGAIN Studie wurde in Zentren in Nord- und Südamerika, Europa und Asien durchgeführt. Der Datenbankschluss der doppelblinden Behandlungsperiode erfolgte am 5. Mai 2017.

Diagnosestellung sowie Hauptein- und Ausschlusskriterien

In den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien wurde die Diagnose und die Klassifikation der Migräne basierend auf ICHD-3 beta vorgenommen [23]. Zu Details der Klassifikation der Migräne nach ICHD-3 beta, siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1.

Gemäß Einschlusskriterien wurden in allen drei Galcanezumab Studien männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen. Die Migräne musste mindestens ein Jahr vor Studienbeginn und vor dem 50. Lebensjahr aufgetreten sein. Die Eignung der Patienten und die Häufigkeit der Migränekopfschmerzen (von den Patienten im ePRO Diary dokumentiert) wurden in den Studien in einer vierwöchigen prospektiven Baseline-Phase überprüft.

EVOLVE-1 und -2 (episodische Migräne)

Für den Einschluss in die EVOLVE-1 und -2 Studien mussten die Patienten in der prospektiven Baseline-Phase vier bis 14 Migränekopfschmerztagen und mindestens zwei Migräne-Attacken haben. Von anderen Kopfschmerzarten waren in den EVOLVE-1 und -2 Studien nur Spannungskopfschmerzen erlaubt. Patienten, die bereits auf mindestens drei Wirkstoffklassen medikamentöser Migräne-Prophylaxen mit einer hohen Evidenzstufe (Arzneimittel der Evidenzstufe A oder B der Tabelle 1 der American Academy of Neurology's Evidence-based Guidelines [70] und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A oder B) nicht angesprochen haben, wurden nicht für die Teilnahme an der Studie zugelassen.

REGAIN (chronische Migräne)

In der REGAIN Studie mussten Patienten in der prospektiven Baseline-Phase durchschnittlich 15 oder mehr Kopfschmerztagen aufweisen, von denen mindestens acht Tage die Kriterien von Migränekopfschmerzen erfüllten. Zudem musste in dieser Phase mindestens ein kopfschmerzfreier Tag auftreten. Von anderen Kopfschmerzarten waren nur Spannungskopfschmerzen und Kopfschmerzen bei Medikamenten-Übergebrauch erlaubt. Patienten, die auf mindestens drei Wirkstoffklassen medikamentöser Migräne-Prophylaxen mit hoher Evidenzstufe (Arzneimittel der Evidenzstufe A oder B der Tabelle 1 der American Academy of Neurology's Evidence-based Guidelines [70] und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A oder B) nicht angesprochen haben, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Bis zu 30% der Patienten (pro Behandlungsarm) war es erlaubt, eine Migräne-Prophylaxe mit Propranolol oder Topiramat fortzusetzen, wenn sie seit mindestens zwei Monaten vor Visite 2 stabil mit der Medikation eingestellt waren und im Studienverlauf keine Dosisanpassung erfolgte.

Eine detaillierte Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Anhang 4-E.

Randomisierung*EVOLVE-1 und -2 (episodische Migräne)*

Die Patienten wurden in den EVOLVE-1 und -2 Studien auf die parallelen Studienarme Galcanezumab 120 mg/Monat, Galcanezumab 240 mg/Monat und Placebo in einem Verhältnis von 1 : 1 : 2 verteilt. Die Randomisierungssequenz wurde mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS) erzeugt. Die Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach geografischer Region und Häufigkeit der monatlichen Migränekopfschmerztagen zu Baseline.

REGAIN (chronische Migräne)

Die Randomisierung über IWRS erfolgte im Verhältnis 1 : 1 : 2 in die parallelen Studienarme Galcanezumab 120 mg/Monat, Galcanezumab 240 mg/Monat und Placebo. Die REGAIN Studie wurde nach geografischer Region, Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline und Anwendung einer begleitenden medikamentösen Migräne-Prophylaxe stratifiziert.

Zielkriterien der Studien

In den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Galcanezumab bei erwachsenen Patienten mit episodischer bzw. chronischer Migräne im Vergleich zu Placebo untersucht.

Zusätzlich war der Einsatz von Schmerzmitteln und Triptanen für die Akutbehandlung von (Migräne-)Kopfschmerzen und anderen Schmerzzuständen erlaubt.

Das primäre Ziel der Studien war es jeweils zu prüfen, ob Galcanezumab (120 mg/Monat oder 240 mg/Monat; mindestens eine Dosis) ggü. Placebo hinsichtlich der Migräne-Prophylaxe überlegen ist.

Sekundäre und tertiäre Zielkriterien beinhalteten die folgenden Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag und -stunden, Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation, Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura, Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen, Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie, Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen, Schwere der verbleibenden monatlichen Migränekopfschmerzen, Anzahl der monatlichen Kopfschmerztag, Anzahl der mittelgradigen bis schweren monatlichen Kopfschmerztag, den MSQ (Version 2.1) Total Score und die Scores der MSQ Domänen, den Patient Global Impression – Severity Score, den Patient Global Impression – Improvement Score, den MIDAS Gesamtscore, Sicherheitsvariablen.

Für eine ausführliche Beschreibung der Endpunkte siehe Anhang 4-E.

Behandlungsregime und Dauer der Behandlung

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

Studie	Galcanezumab	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
EVOLVE-1	<u>Anfangsdosis:</u> 240 mg zu Visite 3 (Monat 0) (gegeben als 2 subkutane Injektionen von jeweils 120 mg). 120 mg oder 240 mg als eine Injektion (GMB 120-Arm) bzw. 2 Injektionen (GMB 240-Arm), einmal im Monat zu Visite 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 1 bis 5). <u>Verblindung:</u> Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde bei Verabreichung von nur einer Galcanezumab-Injektion zusätzlich eine Placebo-Injektion gegeben.	Placebo (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 0 bis 5).	BSC einschließlich Schmerzmittel und Triptane für die Akutbehandlung von (Migräne-)Kopfschmerzen. Der Einsatz von Schmerzmitteln war auch für die Akutbehandlung anderer Schmerzzustände oder Verletzungen erlaubt.
EVOLVE-2	Siehe EVOLVE-1.		
REGAIN	<u>Anfangsdosis:</u> 240 mg zu Visite 3 (Monat 0) (gegeben als 2 subkutane Injektionen von jeweils 120 mg). 120 mg oder 240 mg als eine Injektion (GMB 120-Arm) bzw. 2 Injektionen (GMB 240-Arm), einmal im Monat zu Visite 5 und 6 (entsprechend Monat 1 und 2). <u>Verblindung:</u> Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde bei Verabreichung von nur einer Galcanezumab-Injektion zusätzlich eine Placebo-Injektion gegeben.	Placebo (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5 und 6 (entsprechend Monat 0 bis 2).	BSC einschließlich Schmerzmittel und Triptane für die Akutbehandlung von (Migräne-)Kopfschmerzen. Der Einsatz von Schmerzmitteln war auch für die Akutbehandlung anderer Schmerzzustände oder Verletzungen erlaubt. Zusätzlich war bei bis zu 30% der Patienten die Behandlung mit einer medikamentösen Migräne-Prophylaxe (entweder Topiramat oder Propranolol) studienbegleitend erlaubt, sofern die Patienten zu Baseline stabil auf das Arzneimittel eingestellt waren und im Studienverlauf keine Dosisanpassung erfolgte.
BSC: Best Supportive Care; GMB: Galcanezumab.			

In den pivotalen EVOLVE-1 und -2 Studien wurde Galcanezumab in den GMB 120- und GMB 240-Armen jeweils in einer Anfangsdosis von 240 mg verabreicht (gegeben als zwei subkutane Injektionen von jeweils 120 mg zu Visite 3 in Monat 0), im GMB 120-Arm gefolgt von 120 mg als jeweils eine Injektion pro Monat zu Visite 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 1 bis 5) oder im GMB 240-Arm von 240 mg als zwei Injektionen pro Monat zu Visite 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 1 bis 5). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde im GMB 120-Arm zusätzlich zu der Galcanezumab-Injektion eine Placebo-Injektion verabreicht.

Im Placebo-Arm wurde Placebo (zwei subkutane Injektionen) einmal im Monat zu den Visiten 3, 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 0 bis 5) gegeben.

In der pivotalen REGAIN Studie bei Patienten mit chronischer Migräne wurde Galcanezumab im GMB 120-Arm nachfolgend zur Anfangsdosis von 240 mg in Monat 0 (Visite 3) als jeweils eine Injektion pro Monat zu Visite 5 und 6 (entsprechend Monat 1 und 2) angewendet, mit einer zusätzlichen Placebo-Gabe zur Aufrechterhaltung der Verblindung bzw. zwei Injektionen (GMB 240-Arm), einmal im Monat zu Visite 5 und 6 (entsprechend Monat 1 und 2).

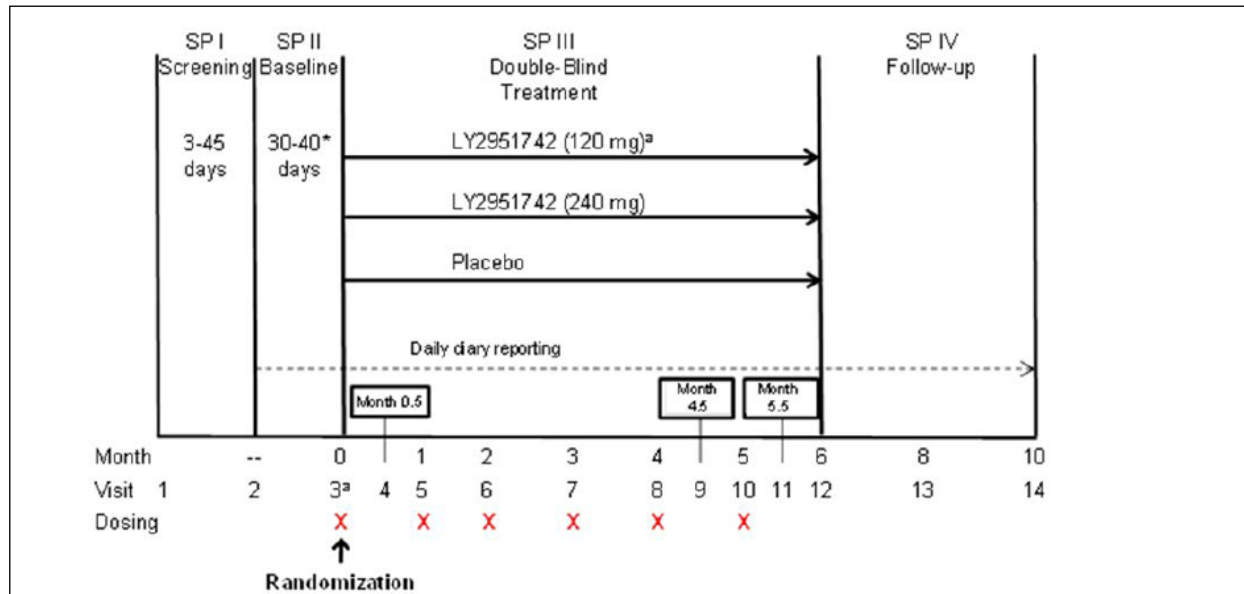
Im Placebo-Arm wurde Placebo (zwei subkutane Injektionen) einmal im Monat zu den Visiten 3, 5 und 6 (entsprechend Monat 0 bis 2) gegeben.

Im Anschluss an die dreimonatige doppelblinde Behandlungsperiode konnten die Patienten der REGAIN Studie in die neunmonatige offene Behandlungsperiode wechseln.

In allen drei Studien konnten die Patienten aller Studienarme - falls erforderlich - eine Therapie mit BSC erhalten, einschließlich Schmerzmittel (Paracetamol, NSAIDs, Phenazon oder Kombinationspräparate hiervon), Triptane, Ergotamine und Isomethepten für die Akutbehandlung von (Migräne-)Kopfschmerzen, sowie Anti-Emetika für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen. Außerdem konnten die Patienten nicht-medikamentöse Maßnahmen anwenden. In Ausnahmefällen und an nicht mehr als drei Tagen pro Monat waren auch Opiate und Barbiturate erlaubt. Steroide (parenteral) durften nur in einer medizinischen Notfallsituation einmalig ab Randomisierung gegeben werden. Die Anwendung der Arzneimittel war hierbei nicht allein auf die Behandlung der Migräne beschränkt, sondern sie durften auch für Schmerzen oder Übelkeit anderer Ursachen angewendet werden.

In den folgenden Abschnitten der Beschreibung der Behandlungsarmvergleiche wird anstelle der Benennung „Galcanezumab + BSC versus Placebo + BSC“ vereinfachend die Benennung „Galcanezumab versus Placebo“ verwendet.

Abbildung 4-3, Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 zeigen eine Übersicht zum Design der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien.

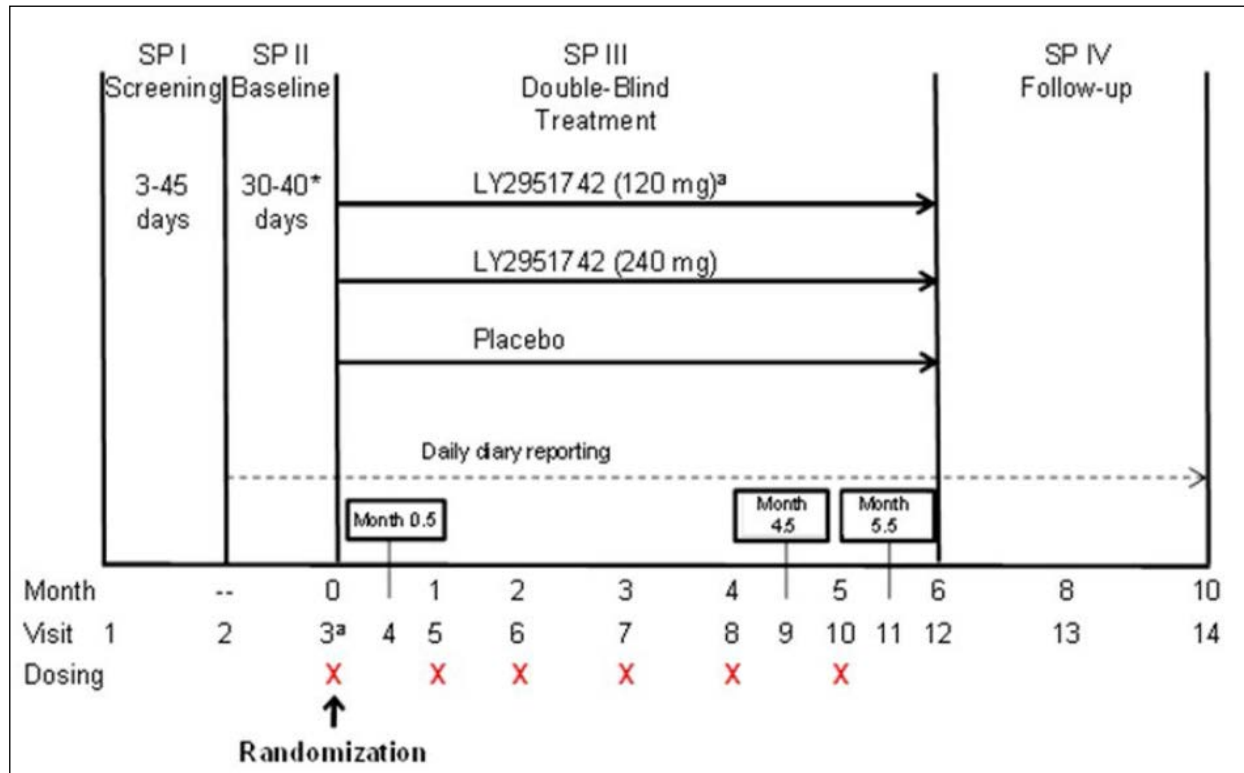


LY2951743: Galcanezumab; SP: Studienphase.

* Prospektive Baseline-Phase zur Überprüfung der Einschlusskriterien (Dauer: mindestens 30 bis maximal 40 Tage). Der Termin für die Visite 3 konnte maximal fünf Tage nach Abschluss der prospektiven Baseline-Phase erfolgen.

a: Patienten, die in den 120 mg-Arm randomisiert wurden, erhielten für die erste Gabe eine Anfangsdosis von 240 mg (nur Visite 3).

Abbildung 4-3: Studiendesign der EVOLVE-1 Studie

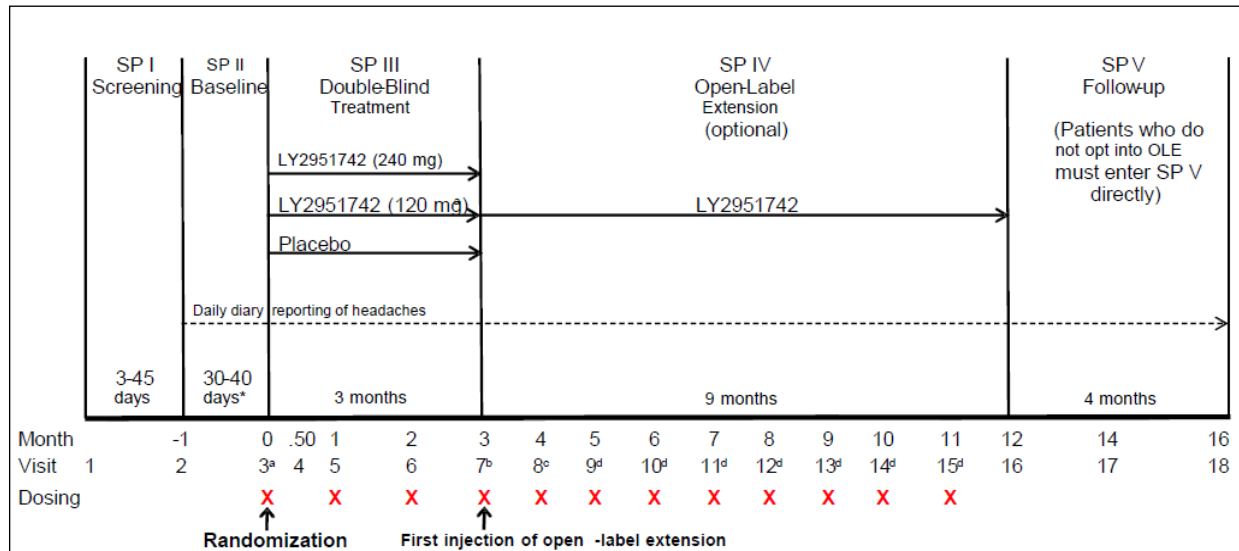


LY2951743: Galcanezumab; SP: Studienphase.

* Prospektive Baseline-Phase zur Überprüfung der Einschlusskriterien (Dauer: mindestens 30 bis maximal 40 Tage). Der Termin für die Visite 3 konnte maximal fünf Tage nach Abschluss der prospektiven Baseline-Phase erfolgen.

a: Patienten, die in den 120 mg-Arm randomisiert wurden, erhielten für die erste Gabe eine Anfangsdosis von 240 mg (nur Visite 3).

Abbildung 4-4: Studiendesign der EVOLVE-2 Studie



LY2951743: Galcanezumab; OLE: open-label Extensions-Phase; SP: Studienphase.

* Prospektive Baseline-Phase zur Überprüfung der Einschlusskriterien (Dauer: mindestens 30 bis maximal 40 Tage). Der Termin für die Visite 3 konnte maximal fünf Tage nach Abschluss der prospektiven Baseline-Phase erfolgen.

a: Patienten, die in den 120 mg-Arm randomisiert wurden, erhielten für die erste Gabe eine Anfangsdosis von 240 mg (nur Visite 3).

b: Alle Patienten, die an der open-label Extensions-Phase teilnahmen, erhielten zu Visite 7 Galcanezumab in einer Dosis von 240 mg.

c: Alle Patienten erhielten zu Visite 8 Galcanezumab in einer Dosis von 120 mg.

d: Ab Visite 9 konnte der Prüfarzt die Dosierung mit Galcanezumab festlegen (Galcanezumab 120 oder 240 mg).

Abbildung 4-5: Studiendesign der REGAIN Studie

Herleitung der Analysepopulation zur Beantwortung der Fragestellung C

Die für die Beantwortung der Fragestellung C definierte ITT Population C beinhaltet Patienten, die bereits auf mindestens zwei der folgenden medikamentösen Migräne-Prophylaxen (Wirkstoffklassen) nicht oder nur unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Metoprolol und/oder Propranolol (Antihypertensiva), Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker), Topiramat (Antikonvulsiva) und Amitriptylin (Antidepressiva). Gemäß dem Beratungsgespräch beim G-BA am 7. März 2018, festgehalten in der Niederschrift vom 7. Mai 2018, kommen diese Patienten für eine Therapie mit BSC (Placebo) in Frage. Eine detaillierte Beschreibung der Fragestellung erfolgt in Abschnitt 4.2.1.

In den für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens relevanten EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien waren auch Prophylaktika-naive Patienten, Patienten mit nur einer vorherigen Migräne-Prophylaxe und Patienten mit ≥ 2 Migräne-Prophylaxen eingeschlossen, wobei letztere nicht zwangsläufig den vom G-BA festgelegten Vortherapien (also Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin) entsprachen. Für die vorliegende frühe Nutzenbewertung wurden daher in den jeweiligen ITT Populationen der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien anhand des electronic Case Report Forms (eCRF) solche Patienten identifiziert, die mindestens zwei Migräne-Prophylaxen erhalten hatten, und diese aufgrund von fehlendem Ansprechen, unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit abbrechen (jeweils dokumentiert im eCRF). Hierbei mussten mindestens zwei dieser Vortherapien mit Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin erfolgt sein.

Des Weiteren wurden nur Patienten, welche die zulassungskonforme Dosierung von Galcanezumab (d.h. Dosierung von 120 mg/Monat im GMB 120-Arm) erhielten, in der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt.

Alle verbleibenden Patienten der ITT Population wurden nicht berücksichtigt; die daraus resultierende, neue Analysepopulation wird im vorliegenden Dossier als **ITT Population C** bezeichnet.

Die Anzahl der Patienten in der ITT Population C der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien sind der Tabelle 4-16 zu entnehmen.

Tabelle 4-16: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation ITT Population C

Studie	ITT Population C
EVOLVE-1	GMB (N = 7) Placebo (N = 10)
EVOLVE-2	GMB (N = 27) Placebo (N = 28)
REGAIN	GMB (N = 36) Placebo (N = 110)
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm.	

Durch die Anpassung der Analysepopulation an die Fragestellung C wurde ein großer Anteil der Patienten aus der ITT Population nicht berücksichtigt (Tabelle 4-16). Die deutliche Reduktion der Patientenzahl in der ITT Population C der EVOLVE-1 Studie ist darauf zurückzuführen, dass diese Studie ausschließlich in Studienzentren in Nordamerika durchgeführt wurde und somit ein Großteil der Patienten Medikamente zur Migräne-Prophylaxe erhielt, die in Deutschland nicht für die Prophylaxe von Migräne zugelassen sind. Diese Patienten wurden basierend auf den zuvor genannten Kriterien für die Beantwortung der Fragestellung C nicht herangezogen.

Für die im Dossier berichteten Analysen wurden die **ITT Population C** bzw. die **Safety Population C** herangezogen.

Analysepopulation

Für die EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien erfolgte die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte auf Basis der ITT Population C und der Sicherheitsendpunkte auf Basis der Safety Population C. Die Definitionen der Analysepopulationen sind in Tabelle 4-17 beschrieben. Die Safety Population C ist identisch zur ITT Population C.

Tabelle 4-17: Analysepopulationen der EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN Studien

Studie	Definition der Analysepopulation
EVOLVE-1	ITT Population C: Alle randomisierten Patienten, die die Anforderungen der Fragestellung C erfüllen und die mindestens eine Gabe der zugeteilten Studienmedikation erhielten, wurden für den Behandlungsarm, auf den sie randomisiert wurden, ausgewertet. Safety Population C: Alle randomisierten Patienten, die die Anforderungen der Fragestellung C erfüllen und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, wurden gemäß der erhaltenen Intervention ausgewertet.
EVOLVE-2	Siehe EVOLVE-1.
REGAIN	Siehe EVOLVE-1.
ITT: Intention-to-Treat.	

Da die EVOLVE-1 und -2 Studien als Schwesterstudien ein identisches Studiendesign aufweisen, wurden sie für die vorliegende frühe Nutzenbewertung mittels IPD-Meta-Analyse zusammengefasst. Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte auf Basis der IPD-Meta-Analyse, sofern die Homogenität der Ergebnisse zwischen den Einzelstudien gegeben ist. Die Meta-Analyse erfolgte wie unter Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben.

Charakterisierung der ITT Population C in EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN

In Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19 sind die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten in der ITT Population C der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien dargestellt.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der ITT Population C in EVOLVE-1 und -2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Merkmal	EVOLVE-1		EVOLVE-2		EVOLVE-1/-2	
	GMB N = 7	Placebo N = 10	GMB N = 27	Placebo N = 28	GMB N = 34	Placebo N = 38
Demografische Charakterisierung						
Alter (Jahre), MW (SD)	44,71 (14,81)	41,60 (10,53)	45,26 (9,65)	46,39 (7,24)	45,15 (10,65)	45,13 (8,35)
Geschlecht, n (%)						
Weiblich	7 (100,00)	9 (90,00)	24 (88,89)	26 (92,86)	31 (91,18)	35 (92,11)
Männlich	0 (0,00)	1 (10,00)	3 (11,11)	2 (7,14)	3 (8,82)	3 (7,89)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)						
Asiatisch	0 (0,00)	0 (0,00)	6 (22,22)	6 (21,43)	6 (17,65)	6 (15,79)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (14,29)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (2,94)	0 (0,00)
Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Weiß	6 (85,71)	10 (100,00)	18 (66,67)	21 (75,00)	24 (70,59)	31 (81,58)
Mehrere Zugehörigkeiten	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (11,11)	1 (3,57)	3 (8,82)	1 (2,63)
Unbekannt	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Geografische Region						
Nordamerika	7 (100,0)	10 (100,0)	6 (22,2)	3 (10,7)	13 (38,2)	26 (36,1)
Europa	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (48,1)	16 (57,1)	13 (38,2)	29 (40,3)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (29,6)	9 (32,1)	8 (23,5)	17 (23,6)
BMI (kg/m ²), MW (SD)	26,17 (4,02)	29,17 (4,23)	24,86 (3,34)	25,08 (5,16)	25,13 (3,47)	26,16 (5,21)
Krankheitsspezifische Charakterisierung						
Dauer der Migräneerkrankung (Jahre), MW (SD)	23,70 (14,87)	21,55 (15,20)	23,55 (12,99)	21,66 (13,41)	23,58 (13,16)	21,63 (13,69)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag, MW (SD)	9,44 (2,39)	7,62 (2,11)	8,97 (3,08)	9,09 (2,95)	9,07 (2,92)	8,70 (2,81)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden, MW (SD)	67,66 (64,23)	55,18 (36,05)	51,66 (30,94)	62,54 (46,11)	54,96 (39,34)	60,61 (43,34)

Studie Merkmal	EVOLVE-1		EVOLVE-2		EVOLVE-1/-2	
	GMB N = 7	Placebo N = 10	GMB N = 27	Placebo N = 28	GMB N = 34	Placebo N = 38
Kategorie nach der Anzahl monatlicher Migränekopfschmerztage, n (%)						
< 8	1 (14,29)	6 (60,00)	8 (29,63)	8 (28,57)	9 (26,47)	14 (36,84)
≥ 8	6 (85,71)	4 (40,00)	19 (70,37)	20 (71,43)	25 (73,53)	24 (63,16)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation, MW (SD)	7,91 (4,19)	6,02 (3,10)	7,78 (3,69)	7,15 (3,52)	7,81 (3,73)	6,85 (3,41)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen, MW (SD)	5,94 (3,78)	3,82 (3,55)	3,29 (3,11)	3,59 (3,75)	3,84 (3,38)	3,65 (3,65)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie, MW (SD)	7,87 (3,21)	4,62 (3,34)	5,47 (4,39)	5,97 (4,70)	5,97 (4,25)	5,62 (4,39)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura, MW (SD)	0,29 (0,76)	2,20 (3,61)	1,37 (2,31)	1,11 (2,62)	1,15 (2,12)	1,39 (2,90)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen, MW (SD)	2,72 (3,30)	2,42 (2,71)	3,09 (3,93)	2,43 (2,96)	3,02 (3,76)	2,43 (2,86)
Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage, MW (SD)	10,16 (2,62)	10,34 (3,29)	10,74 (3,42)	10,34 (2,94)	10,62 (3,25)	10,34 (2,99)
Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage, MW (SD)	7,5 (3,86)	5,7 (2,22)	7,4 (3,38)	7,0 (3,34)	7,4 (3,42)	6,7 (3,11)
MSQ Total Score, MW (SD)	51,22 (28,00)	55,71 (14,36)	61,38 (12,73)	57,36 (10,88)	59,29 (16,96)	56,90 (11,75)
MSQ Role Function-Restrictive Domain Score, MW (SD)	46,53 (25,27)	48,86 (14,41)	53,02 (13,22)	49,67 (10,90)	51,68 (16,15)	49,44 (11,77)
MSQ Role Function-Preventive Domain Score, MW (SD)	60,00 (27,39)	68,50 (14,35)	69,81 (15,09)	66,73 (12,00)	67,79 (18,22)	67,22 (12,50)
MSQ Emotional Function Domain Score, MW (SD)	50,48 (38,08)	54,67 (20,07)	69,63 (19,94)	62,82 (19,43)	65,69 (25,27)	60,56 (19,67)
Patient Global Impression - Severity Score, MW (SD)	4,71 (1,38)	5,00 (0,82)	4,11 (1,40)	4,85 (0,97)	4,24 (1,39)	4,89 (0,92)
BMI: Body Mass Index; GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit diesem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; SD: Standard Deviation (Standardabweichung).						

Tabelle 4-19: Charakterisierung der ITT Population C in REGAIN – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Merkmal	REGAIN	
	GMB N = 36	Placebo N = 110
Demografische Charakterisierung		
Alter (Jahre), MW (SD)	43,97 (12,38)	44,52 (11,20)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	34 (94,44)	97 (88,18)
Männlich	2 (5,56)	13 (11,82)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Amerikaner, Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,00)	1 (0,91)
Asiatisch	1 (2,78)	3 (2,73)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (2,78)	1 (0,91)
Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner	0 (0,00)	0 (0,00)
Weiß	32 (88,89)	92 (83,64)
Mehrere Zugehörigkeiten	2 (5,56)	13 (11,82)
Unbekannt	0 (0,00)	0 (0,00)
Geografische Region		
Nordamerika	7 (19,4)	29 (26,4)
Europa	19 (52,8)	55 (50,0)
Andere	10 (27,8)	26 (23,6)
BMI (kg/m ²), MW (SD)	25,49 (4,72)	25,12 (4,63)
Krankheitsspezifische Charakterisierung		
Dauer der Migräneerkrankung (Jahre), MW (SD)	23,62 (13,57)	24,64 (13,13)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag, MW (SD)	20,45 (4,84)	19,34 (4,75)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden, MW (SD)	144,78 (99,73)	144,10 (90,61)

Studie Merkmal	REGAIN	
	GMB N = 36	Placebo N = 110
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation, MW (SD)	17,26 (5,35)	15,40 (6,08)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen, MW (SD)	9,19 (6,84)	8,84 (6,64)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie, MW (SD)	14,08 (8,27)	14,31 (7,68)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura, MW (SD)	4,50 (8,02)	2,77 (4,75)
Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen, MW (SD)	9,47 (7,97)	7,44 (7,47)
Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage, MW (SD)	21,79 (4,85)	21,84 (3,94)
Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage ^a , MW (SD)	16,8 (5,98)	16,0 (5,12)
MSQ Total Score, MW (SD)	45,50 (18,81)	44,53 (18,43)
MSQ Role Function-Restrictive Domain Score, MW (SD)	40,42 (18,89)	38,19 (18,33)
MSQ Role Function-Preventive Domain Score, MW (SD)	54,12 (21,48)	55,28 (21,13)
MSQ Emotional Function Domain Score, MW (SD)	45,88 (23,43)	44,97 (25,00)
Patient Global Impression – Severity Score, MW (SD)	4,97 (1,11)	5,00 (1,22)
Medikamenten-Übergebrauch, n (%)	28 (77,8)	69 (63,3)
Patienten mit studienbegleitender Migräne-Prophylaxe, n (%)	5 (13,9)	14 (12,7)
BMI: Body Mass Index; GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit diesem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; SD: Standard Deviation (Standardabweichung).		

In der ITT Population C der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien waren jeweils mehr als 90% der Patienten weiblich, in Bezug auf die ethnische Zugehörigkeit mehrheitlich weiß ($\geq 70\%$) und durchschnittlich ca. 45 Jahre alt. In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse lag der Anteil der Patienten, die in europäischen Studienzentren behandelt wurden, bei ca. 40%, und in REGAIN bei ca. 50%.

Im Durchschnitt hatten die Patienten seit ca. 20 Jahren vor Studienbeginn Migräne. Die durchschnittliche Anzahl monatlicher Migränekopfschmerztag zu Baseline lag bei Patienten mit episodischer Migräne (EVOLVE-1/-2) bei etwa neun Tagen, während Patienten mit chronischer Migräne (REGAIN) durchschnittlich ca. 19 Migränekopfschmerztag im Monat aufwiesen. Patienten mit episodischer Migräne (EVOLVE-1/-2) berichteten durchschnittlich sieben monatliche Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation, während Patienten mit chronischer Migräne (REGAIN) an ca. 16 Migränekopfschmerztagen im Monat Akutmedikation einsetzten. Alle Patienten hatten zu Studienbeginn bereits mindestens zwei Vortherapien mit einer der vom G-BA spezifizierten Migräne-Prophylaxen aufgrund von fehlendem Ansprechen, unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit abgebrochen (siehe *Herleitung der Analysepopulation* in Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der REGAIN Studie wurde zudem bei über 60% der Patienten zu Baseline ein Medikamenten-Übergebrauch festgestellt. Knapp 14% der Patienten behielten ihre vor Studienbeginn stabil eingestellte Migräne-Prophylaxe mit Propranolol oder Topiramat studienbegleitend bei.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika waren sowohl zwischen den Behandlungsarmen der jeweiligen Galcanezumab Studien als auch zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien zur episodischen Migräne weitgehend ausgeglichen.

Die Charakteristika der Patienten in den ITT Populationen C waren zu den Patientencharakteristika der jeweiligen ITT Population in den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien relativ ähnlich: Beispielsweise zeigten die Patienten in der jeweiligen ITT Population der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien zu Baseline eine vergleichbare Anzahl monatlicher Migränekopfschmerztag (EVOLVE-1, -2: ca. neun Tage pro Monat; REGAIN: ca. 19 Tage pro Monat) [13-15].

Details zu den Vortherapien bzgl. medikamentöser Migräne-Prophylaxe in der ITT Population C sind in Tabelle 4-20 und Tabelle 4-21 dargestellt.

Tabelle 4-20: Arzneimittel und Wirkstoffklasse der Vortherapien zur Migräne-Prophylaxe der Patienten in den EVOLVE-1 und -2 Studien (ITT Population C)

Studie Merkmal	EVOLVE-1		EVOLVE-2		EVOLVE-1/-2	
	GMB N = 7	Placebo N = 10	GMB N = 27	Placebo N = 28	GMB N = 34	Placebo N = 38
Patienten mit vorheriger medikamentöser Migräne-Prophylaxe nach Arzneimittel ^a , n (%)						
Topiramat	7 (100,0)	10 (100,0)	25 (92,6)	27 (96,4)	32 (94,1)	37 (97,4)
Amitriptylin	3 (42,9)	5 (50,0)	19 (70,4)	14 (50,0)	22 (64,7)	19 (50,0)
Propranolol	4 (57,1)	7 (70,0)	15 (55,6)	12 (42,9)	19 (55,9)	19 (50,0)
Flunarizin	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (29,6)	9 (32,1)	8 (23,5)	9 (23,7)
Metoprolol	0 (0,0)	2 (20,0)	4 (14,8)	9 (32,1)	4 (11,8)	11 (28,9)
Patienten mit Vortherapie zur Migräne-Prophylaxe nach Wirkstoffklasse, n (%)						
Antikonvulsiva						
Topiramat	7 (100,0)	10 (100,0)	25 (92,6)	27 (96,4)	32 (94,1)	37 (97,4)
Sonstige ^b	0 (0,0)	2 (20,0)	10 (37,0)	7 (25,0)	10 (29,4)	9 (23,7)
Antihypertensiva						
Metoprolol oder Propranolol	4 (57,1)	9 (90,0)	18 (66,7)	19 (66,9)	22 (64,7)	28 (73,7)
Sonstige ^b	1 (14,3)	0 (0,0)	5 (18,5)	0 (0,0)	6 (17,6)	0 (0,0)
Antidepressiva						
Amitriptylin	3 (42,9)	5 (50,0)	19 (70,4)	14 (50,0)	22 (64,7)	19 (50,0)
Sonstige ^b	2 (28,6)	2 (20,0)	8 (29,6)	6 (21,4)	10 (29,4)	8 (21,1)
Kalziumkanal-Blocker						
Flunarizin	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (29,6)	9 (32,1)	8 (23,5)	9 (23,7)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; n: Anzahl der Patienten mit diesem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation.						
a: Arzneimittel entsprechen den durch den G-BA benannten Migräne-Prophylaxen aus Fragestellung A.						
b: Arzneimittel, die nicht den vom G-BA benannten Migräne-Prophylaxen aus Fragestellung A entsprechen.						

Tabelle 4-21: Arzneimittel und Wirkstoffklasse der Vortherapien zur Migräne-Prophylaxe der Patienten in der REGAIN Studie (ITT Population C)

Studie Merkmal	REGAIN	
	GMB N = 36	Placebo N = 110
Patienten mit Vortherapie zur Migräne-Prophylaxe nach Arzneimittel ^a , n (%)		
Topiramat	28 (77,8)	96 (87,3)
Amitriptylin	23 (63,9)	77 (70,0)
Propranolol	22 (61,1)	64 (58,2)
Flunarizin	11 (30,6)	25 (22,7)
Metoprolol	3 (8,3)	9 (8,2)
Patienten mit Vortherapie zur Migräne-Prophylaxe nach Wirkstoffklasse, n (%)		
Antikonvulsiva		
Topiramat	28 (77,8)	96 (87,3)
Sonstige ^b	15 (41,7)	39 (35,5)
Antihypertensiva		
Metoprolol oder Propranolol	25 (69,4)	72 (65,5)
Sonstige ^b	2 (5,6)	15 (13,6)
Antidepressiva		
Amitriptylin	23 (63,9)	77 (70,0)
Sonstige ^b	4 (11,1)	19 (17,3)
Kalziumkanal-Blocker		
Flunarizin	11 (30,6)	25 (22,7)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; n: Anzahl der Patienten mit diesem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation. a: Arzneimittel entsprechen den durch den G-BA benannten Migräne-Prophylaxen aus Fragestellung A. b: Arzneimittel, die nicht den vom G-BA benannten Migräne-Prophylaxen aus Fragestellung A entsprechen.		

Von den Vortherapien wie in Fragestellung C spezifiziert, war in den EVOLVE-1 und -2 Studien in beiden Behandlungsarmen der Anteil der Patienten mit vorheriger Topiramat-Therapie mit > 90% am größten, gefolgt von Vortherapien mit Amitriptylin und Propranolol (jeweils > 50%) (siehe Tabelle 4-20).

In der ITT Population C der REGAIN Studie zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Vortherapien (siehe Tabelle 4-21).

Die Dauer der jeweiligen Vortherapien bis zum Abbruch aufgrund eines unzureichenden oder fehlenden Ansprechens war unter Zugrundelegung der S1-Leitlinie adäquat [31] und betrug in über 80% der Fälle mindestens zwei Monate [71].

Somit bildet die ITT Population C adäquat Patienten gemäß Fragestellung C ab, also solche Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt.

Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23 zeigen die häufigsten im Studienverlauf, im Rahmen einer Therapie mit BSC angewendeten Arzneimittel zur Behandlung der Migräne sowie Schmerzen anderer Ursachen in den EVOLVE-1 und -2 bzw. REGAIN Studien.

Tabelle 4-22: Anteil der Patienten ($\geq 10\%$ in jeglichem Behandlungsarm basierend auf der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) mit begleitenden Arzneimitteln zur Behandlung der Migräne sowie Schmerzen anderer Ursachen in den EVOLVE-1 und -2 Studien (ITT Population C)

Studie	EVOLVE-1		EVOLVE-2		EVOLVE-1/-2	
	GMB	Placebo	GMB	Placebo	GMB	Placebo
Wirkstoffklasse Arzneimittel	N = 7 n (%)	N = 10 n (%)	N = 27 n (%)	N = 28 n (%)	N = 34 n (%)	N = 38 n (%)
Selektive Serotonin (5HT1)-Agonisten (Triptane)	2 (28,6)	4 (40,0)	10 (37,0)	18 (64,3)	12 (35,3)	22 (57,9)
Propionsäure-Derivate	1 (14,3)	4 (40,0)	11 (40,7)	10 (35,7)	12 (35,3)	14 (36,8)
Anilide	0 (0,0)	4 (40,0)	10 (37,0)	10 (35,7)	10 (29,4)	14 (36,8)
Acetatsäure-Derivate und verwandte Substanzen	0 (0,0)	2 (20,0)	3 (11,1)	3 (10,7)	3 (8,8)	5 (13,2)
Natürliche Opiumalkaloide	1 (14,3)	3 (30,0)	1 (3,7)	2 (7,1)	2 (5,9)	5 (13,2)

GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; n: Anteil der Patienten mit diesem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation.

Tabelle 4-23: Anteil der Patienten ($\geq 10\%$ in jeglichem Behandlungsarm) mit begleitenden Arzneimitteln zur Behandlung der Migräne sowie Schmerzen anderer Ursachen in der REGAIN Studie (ITT Population C)

Studie	REGAIN	
	GMB	Placebo
Wirkstoffklasse Arzneimittel	N = 36 n (%)	N = 110 n (%)
Anilide	14 (38,9)	35 (31,8)
Selektive Serotonin (5HT1)-Agonisten (Triptane)	10 (27,8)	40 (36,4)
Propionsäure-Derivate	8 (22,2)	45 (40,9)
Acetatsäure-Derivate und verwandte Substanzen	8 (22,2)	13 (11,8)

GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; n: Anteil der Patienten mit diesem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation.

Aus der meta-analytischen Zusammenfassung der EVOLVE-1 und -2 Studien geht hervor, dass der Anteil der Patienten im Placebo-Arm mit begleitender Einnahme von selektiven Serotonin (5HT1)-Agonisten mit knapp 60% am größten war. Propionsäure-Derivate und Anilide wurden von jeweils mehr als 36% der Patienten im Placebo-Arm angewendet. Im GMB 120-Arm war der Anteil der Patienten, der selektive Serotonin (5HT1)-Agonisten und Propionsäure-Derivate verwendete, am größten (jeweils ca. 35%), gefolgt von Aniliden (ca. 30%) (siehe Tabelle 4-22). Im Placebo-Arm der REGAIN Studie war der Anteil der Patienten mit der Begleitmedikation Propionsäure-Derivate am größten (ca. 40%), dies war gefolgt von selektiven Serotonin (5HT1)-Agonisten (ca. 35%) und Aniliden (ca. 30%). Im GMB 120-Arm lag der Anteil der Patienten mit Aniliden als Begleitmedikation bei mehr als 35%, mit selektiven Serotonin (5HT1)-Agonisten bei mehr als 25% und bei Propionsäure-Derivaten und Essigsäure-Derivaten und verwandten Substanzen bei jeweils mehr als 20% (siehe Tabelle 4-23).

Über alle Studien war zu beobachten, dass im jeweiligen Placebo-Arm ein größerer Anteil der Patienten selektive Serotonin (5HT1)-Agonisten anwendete als im jeweiligen GMB 120-Arm.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Therapie mit BSC in den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien adäquat umgesetzt wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, BMI und ethnische Zugehörigkeit dargestellt. Hierfür wurden die Patientencharakteristika der ITT Population C mit publizierten Patientencharakteristika von Migräne-Patienten in Deutschland verglichen. Zudem wurde für die Beurteilung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext die geografische Lage der Studienzentren und die Zulassung der verwendeten medikamentösen Migräne-Prophylaktika in Deutschland berücksichtigt.

Das durchschnittliche Alter von Migräne-Patienten in Deutschland liegt bei etwa 40-45 Jahren [72, 73]. Mit etwa 75-85% sind in Deutschland Frauen insgesamt häufiger von Migräne betroffen als Männer [72, 73]. Auch in der ITT Population C waren die Patienten im Durchschnitt zwischen 44 und 45 Jahre alt und mehrheitlich weiblich. Zudem war die Mehrzahl der Patienten weißer Ethnie.

Der durchschnittliche BMI deutscher Migräne-Patienten liegt zwischen 26,6-31,1 kg/m² [74], in der ITT Population C lag dieser bei 25-26 kg/m².

Bei etwa der Hälfte der Patienten in der ITT Population C, die zur Beantwortung der Fragestellung C herangezogen wurde, erfolgte die Behandlung in den EVOLVE-2 und REGAIN Studien an europäischen Studienzentren.

In den EVOLVE-1 und -2 Studien (ITT Population C) zur episodischen Migräne hatten die Patienten durchschnittlich neun Migränekopfschmerztagen pro Monat. In Deutschland liegt der Anteil der Patienten mit vier bis zehn Migränekopfschmerztagen im Monat bei ca. 30% [75]. In der REGAIN Studie (ITT Population C) zur chronischen Migräne lag die durchschnittliche Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztagen bei ca. 19 Tagen. In Deutschland weisen ca. 12% der Migräne-Patienten mehr als zehn Migränekopfschmerztagen im Monat auf (als eine Annäherung an die ICHD-3-Definition der chronischen Migräne), der Anteil chronischer Migräne-Patienten an der Gesamtzahl aller Migräneerkrankten ist eher gering [75]. Insgesamt stellte die untersuchte Population bezüglich ihrer Baseline-Charakteristika ein schwer betroffenes Teilkollektiv innerhalb der Migräne-Population in Deutschland dar.

In der ITT Population C waren nur solche Patienten enthalten, die mit mindestens zwei in Deutschland zur Migräne-Prophylaxe zugelassenen Arzneimitteln (Wirkstoffklassen) vorbehandelt wurden.

Die Behandlung mit Galcanezumab in der ITT Population C erfolgte im GMB 120-Arm der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien gemäß Fachinformation. Somit entsprach die Studienbehandlung in Dosierung und Behandlungsschema der für den Versorgungsalltag zugelassenen medikamentösen Migräne-Prophylaxe mit Galcanezumab.

Die Patienten der ITT Population C wurden zudem vor Studienbeginn mit den in der aktuellen deutschen Leitlinie empfohlenen und in Deutschland zugelassen Migräne-Prophylaktika behandelt [31]. Außerdem konnte im Rahmen der BSC-Therapie bedarfsgerecht auf eine Auswahl verschiedener Akutmedikationen zur Behandlung der Migräne zurückgegriffen werden.

Aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika und einer vergleichbaren medizinischen Versorgung kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag ausgegangen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-24: 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			
EVOLVE-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGAIN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien wurde die Gruppenzuteilung mittels eines IWRS erzeugt, sodass eine verdeckte Zuteilung der Gruppen und eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gewährleistet war. Die Studien wurden im doppelblinden Design konzipiert und durchgeführt. Somit waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Prüfarzte und das Studienpersonal ggü. der zugewiesenen Intervention verblindet. Die im SAP a priori definierten statistischen Analysen sind nicht für die kleinere Patientenzahl der modifizierten Analysepopulation (ITT Population C) gepowert. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die die Ergebnisse der Studien verzerren könnten.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2 des 5. Kapitels der VerfO [3] die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zielgröße Variable – Outcome Endpunkt (Operationalisierung)	EVOLVE-1	EVOLVE-2	REGAIN
Mortalität			
Gesamtmortalität	•	•	•
Morbidität			
Monatliche Migränekopfschmerzstage			
Anteil der Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage ^a			
• ≥ 30% Reduktion	–	–	•
• ≥ 50% Reduktion	•	•	•
• ≥ 75% Reduktion	•	•	•
• 100% Reduktion	•	•	•
Monatliche Migränekopfschmerzstunden			
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden ^a	•	•	•
Monatliche Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation			
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation ^a	•	•	•
Monatliche Migränekopfschmerzstage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen			
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen ^a	•	•	•
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie ^a	•	•	•
Monatliche Migränekopfschmerzstage mit Aura			
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura ^a	•	•	•
Monatliche Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen			
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen ^a	•	•	•

Zielgröße Variable – Outcome Endpunkt (Operationalisierung)	EVOLVE-1	EVOLVE-2	REGAIN
Monatliche Kopfschmerztage			
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage ^a	•	•	•
Monatliche mittelgradige bis schwere Kopfschmerzstage			
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage ^a	•	•	•
Patient Global Impression – Severity Score			
Veränderung des Patient Global Impression – Severity Scores ^b	•	•	•
Patient Global Impression – Improvement Score			
Patient Global Impression – Improvement Score ^a	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (MSQ v2.1)			
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score ^b			
• MID $\geq 17,14$	-	-	•
• MID $\geq 25,0$	•	•	-
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score MID $\geq 8,3$ ^b	•	•	•
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Emotional Function Domain Score MID $\geq 12,2$ ^b	•	•	•
Sicherheit			
Jegliche UE			
UE	•	•	•
SUE	•	•	•
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	•	•	•
UE von besonderem Interesse nach SOC			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	•	•	•
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	•	•	•
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	•	•	•
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	•	•	•
Erkrankungen des Nervensystems	•	•	•
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	•	•	•

Zielgröße	EVOLVE-1	EVOLVE-2	REGAIN
Variable – Outcome			
Endpunkt (Operationalisierung)			
MID: Minimal Important Difference; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; v: Version. a: Gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode. Für die EVOLVE-1 und -2 Studien bei episodischer Migräne erfolgte in den Hauptanalysen die Mittelung über Monat 1-6; für die REGAIN Studie bei chronischer Migräne über Monat 1-3. b: Für die EVOLVE-1 und -2 Studien bei episodischer Migräne erfolgte in den Hauptanalysen die Mittelung über Monat 4-6; für die REGAIN Studie bei chronischer Migräne zu Monat 3. Sensitivitätsanalysen und unterstützende Analysen zu den Endpunkten sind in den jeweiligen Operationalisierungstabellen beschrieben und in Anhang 4-G dargestellt.			

Die im Folgenden dargestellten Analysen des Vergleichs von Galcanezumab mit Placebo zu Wirksamkeitsvariablen und Variablen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehen sich auf die ITT Population C. Analysen zur Mortalität und zu Sicherheitsvariablen wurden auf Basis der Safety Population C durchgeführt.

4.3.1.3.1 Endpunkte aus den RCT EVOLVE-1, -2 und REGAIN

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 4.2.5.2). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Auf eine detaillierte Ergebnisbeschreibung der Endpunkte der Einzelstudien EVOLVE-1 und -2 wird in der Regel im Folgenden verzichtet, stattdessen wird auf die Ergebnisbeschreibung der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse verwiesen, da diese, eine ausreichende Homogenität der EVOLVE-1 und -2 Studien vorausgesetzt, für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurde.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	Die Gesamtmortalität wurde als die Anzahl der Todesfälle (jeglicher Ursache) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung definiert. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse wie folgt ausgewertet: Jegliche Todesfälle, die während der Teilnahme an der Studie aufgetreten sind. Die statistische Auswertung der Gesamtmortalität zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der Safety Population C durchgeführt. Für Details der statistischen Methodik, siehe Abschnitt 4.2.5.2.
EVOLVE-2	Siehe EVOLVE-1.
REGAIN	Siehe EVOLVE-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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. a: Die Safety Population C ist identisch zur ITT Population C. Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. Die Gesamtmortalität war in den CSP der Studien nicht als Endpunkt präspezifiziert. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Die Ergebnisse für die Gesamtmortalität sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien und für die REGAIN Studie in Tabelle 4-28 dargestellt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)

Zielgröße – Endpunkt Studie	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Mortalität – Gesamtmortalität					
EVOLVE-1	0/7 (0,0)	0/10 (0,0)	n.e.	n.e.	0,0 n.e.
EVOLVE-2	0/27 (0,0)	0/28 (0,0)	n.e.	n.e.	0,0 n.e.
REGAIN	0/36 (0,0)	0/110 (0,0)	n.e.	n.e.	0,0 n.e.
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Ereignisse; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko.					

Im Verlauf der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien traten keine Todesfälle auf (Tabelle 4-28).

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.

Auf eine zusammenfassende Darstellung im Rahmen einer Meta-Analyse wird verzichtet.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Monatliche Migränekopfschmerztage – RCT

Tabelle 4-29: Operationalisierung von monatlichen Migränekopfschmerztagen

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	Migränekopfschmerzen wurden im ePRO Diary abgefragt, welche die Patienten täglich rückblickend auf den vorherigen Tag beantworteten. Für die Definition des Migränekopfschmerztags, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-139. Die statistische Auswertung der folgenden Endpunkte zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten durchgeführt: • Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 • Anteil der Patienten mit $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 • Anteil der Patienten mit 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 Als Sensitivitätsanalysen werden die Anteile der Patienten mit $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage jeweils zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 (logistische Regression; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Als unterstützende Analyse wird die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen und der unterstützenden Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2, zu den Sensitivitätsanalysen, siehe Abschnitt 4.2.5.4 und zur Meta-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.3.
EVOLVE-2	Für die Operationalisierung der Endpunkte, siehe EVOLVE-1. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-141.
REGAIN	Die Erhebung und die Definition des Migränekopfschmerztags entsprechen den unter EVOLVE-1 dargestellten Kriterien. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-143. Die statistische Auswertung der folgenden Endpunkte zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten durchgeführt: • Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 • Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 • Anteil der Patienten mit $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 • Anteil der Patienten mit 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3

Studie	Operationalisierung
	Als Sensitivitätsanalysen werden die Anteile der Patienten mit $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag jeweils zu Monat 1, 2 und 3 (Chi-Quadrat-Test) dargestellt. Als unterstützende Analyse wird die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline (MMRM) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen und der unterstützenden Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen, siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); ITT: Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen).	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat.						
a: Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. Die Endpunkte zum Anteil der Patienten mit einer $\geq 30\%$ (nur REGAIN), $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN) waren in den CSP der Studien präspezifiziert. Bei der unterstützenden Analyse der Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN), jeweils ggü. Baseline, handelte es sich um den primären Endpunkt gemäß CSP.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial der Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen von Endpunkten basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
Compliance ePRO Diary	Anhang G-Tabelle 4-1	Anhang G-Tabelle 4-2	Anhang G-Tabelle 4-3	Anhang G-Tabelle 4-4
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G-Tabelle 4-12
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G-Tabelle 4-9	Anhang G-Tabelle 4-10	Anhang G-Tabelle 4-11	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-32	Tabelle 4-32	Tabelle 4-34	Tabelle 4-33
Sensitivitätsanalyse ^a				
≥ 30% Reduktion	-	-	-	Anhang G-Tabelle 4-13
≥ 50% Reduktion	-	-	Anhang G-Tabelle 4-14	Anhang G-Tabelle 4-15
≥ 75% Reduktion	-	-	Anhang G-Tabelle 4-16	Anhang G-Tabelle 4-17
100% Reduktion	-	-	Anhang G-Tabelle 4-18	Anhang G-Tabelle 4-19
Unterstützende Analyse ^b	-	-	Anhang G-Tabelle 4-20	Anhang G-Tabelle 4-21
ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen).				
a: Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage zu den jeweiligen Erhebungsmonaten. Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 (logistische Regression) und für die REGAIN Studie zu Monat 1, 2 und 3 (Chi-Quadrat-Test).				
b: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM); Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3.				

Die ePRO Diary Compliance lag in der ITT Population C aller drei Studien in jeweils beiden Behandlungsarmen und über alle Erhebungszeitpunkte bei ca. 80% oder höher.

In der ITT Population C der EVOLVE-1 Studie betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag zu Baseline 9,44 (2,39) im GMB 120-Arm und 7,62 (2,11) im Placebo-Arm, in der EVOLVE-2 Studie 8,97 (3,08) ggü. 9,09 (2,95) (Tabelle 4-18).

In der ITT Population C der REGAIN Studie lag diese im GMB 120-Arm bei 20,45 (4,84) und im Placebo-Arm bei 19,34 (4,75) (Tabelle 4-19).

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer $\geq 30\%$ (nur in REGAIN), $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien in Tabelle 4-32 und für die REGAIN Studie in Tabelle 4-33 dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität – Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6					
EVOLVE-1					
≥ 50% Reduktion	7 42,86 [27,84;59,31]	10 15,00 [7,55;27,61]	2,86 [1,34;6,09] 0,010	4,25 [1,54;11,76] 0,008	27,86 [8,85;46,87] 0,007
≥ 75% Reduktion	7 26,19 [14,38;42,85]	10 6,67 [2,32;17,71]	3,93 [1,22;12,64] 0,025	4,97 [1,31;18,84] 0,022	19,52 [3,52;35,53] 0,020
100% Reduktion	7 9,52 [3,32;24,40]	10 6,67 [2,32;17,71]	1,43 [0,34;6,06] 0,606	1,47 [0,31;7,10] 0,607	2,86 [-8,99;14,70] 0,615
EVOLVE-2					
≥ 50% Reduktion	27 65,43 [57,61;72,50]	28 14,29 [9,67;20,59]	4,58 [3,08;6,81] <,001	11,36 [6,54;19,74] <,001	51,15 [41,90;60,39] <,001
≥ 75% Reduktion	27 41,36 [33,87;49,27]	28 2,98 [1,22;7,09]	13,90 [5,63;34,29] <,001	22,99 [8,76;60,36] <,001	38,38 [30,19;46,58] <,001
100% Reduktion	27 19,75 [14,21;26,78]	28 0,00 [0,00;100]	n.e.	n.e.	19,75 [13,48;26,03] <,001
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit einem Term für Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität – Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3					
REGAIN					
≥ 30% Reduktion	36 55,56 [48,81;62,10]	110 21,82 [18,81;25,16]	2,55 [2,11;3,08] <,001	4,48 [3,22;6,22] <,001	33,74 [26,34;41,14] <,001
≥ 50% Reduktion	36 41,67 [35,22;48,41]	110 10,00 [7,92;12,56]	4,17 [3,15;5,51] <,001	6,43 [4,42;9,35] <,001	31,67 [24,65;38,69] <,001
≥ 75% Reduktion	36 9,26 [6,03;13,96]	110 2,42 [1,48;3,94]	3,82 [2,00;7,28] <,001	4,11 [2,08;8,13] <,001	6,84 [2,76;10,91] 0,001
100% Reduktion	36 0,00 [0,00;100]	110 0,30 [0,07;1,26]	0,00 [0,00;> 100] 0,998	0,00 [0,00;> 100] 0,998	-0,30 [-0,74;0,13] 0,169
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N _x : Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit einem Term für Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

EVOLVE-1 und -2

In der ITT Population C der EVOLVE-1 und -2 Studien zeigte sich unter Galcanezumab jeweils ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ als unter Placebo. Hinsichtlich der 100% Reduktion zeigte sich in der kleineren ITT Population C der EVOLVE-1 Studie kein Behandlungsarm-Unterschied, während in der größeren ITT Population C der EVOLVE-2 Studie die RD einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Galcanezumab zeigte.

Die Ergebnisse der kombinierten EVOLVE-1 und -2 Studien einschließlich der zugehörigen Sensitivitätsanalysen und der unterstützenden Analyse sind im nächsten Abschnitt zur Meta-Analyse beschrieben.

REGAIN

Der statistisch signifikante Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ trat ebenfalls in der ITT Population C der REGAIN Studie auf ($\geq 30\%$ Reduktion: 55,56% vs. 21,82%; RR = 2,55; 95% KI [2,11; 3,08]; $p < 0,001$; $\geq 50\%$ Reduktion: 41,67% vs. 10,00%; RR = 4,17; 95% KI [3,15; 5,51]; $p < 0,001$; $\geq 75\%$ Reduktion: 9,26% vs. 2,42%; RR = 3,82; 95% KI [2,00; 7,28]; $p < 0,001$). Für die 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; sie wurde nur in Einzelfällen erreicht.

Die Sensitivitätsanalysen zeigten auch zu den Einzelmonaten konsistente Ergebnisse hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage zugunsten von Galcanezumab ggü. Placebo. Für die Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um $\geq 30\%$ und $\geq 50\%$ zeigte sich jeweils bereits zu Monat 1 ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo.

Auch die unterstützende Analyse zur Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Galcanezumab ggü. Placebo.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und der unterstützenden Analyse sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Für die meta-analytisch zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien (ITT Population C) ergab sich zu Baseline eine mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage von 9,07 (2,92) im GMB 120-Arm und von 8,70 (2,81) im Placebo-Arm (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-34 zeigt die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 in der ITT Population C der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo			Inter- aktions- p-Wert ^b
	N _x	N _x	RR	OR	RD	
	Mittl. Anteil in %	Mittl. Anteil in %	[95% KI]	[95% KI]	[95% KI]	
	[95% KI]	[95% KI]	p-Wert ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^a	
Morbidity – Reduction of the monthly migraine days averaged over Month 1-6						
EVOLVE-1/2 IPD-Meta-Analysis						
≥ 50% Reduction	34 60,88 [53,85;67,49]	38 14,22 [10,20;19,50]	4,28 [3,03;6,04] <,001	9,39 [5,83;15,11] <,001	46,66 [38,38;54,94] <,001	0,079
≥ 75% Reduction	34 38,16 [31,63;45,16]	38 3,90 [2,02;7,42]	9,78 [4,97;19,24] <,001	15,20 [7,26;31,79] <,001	34,26 [27,00;41,52] <,001	0,056
100% Reduction	34 17,64 [12,93;23,61]	38 1,75 [0,65;4,65]	10,06 [3,58;28,29] <,001	12,00 [4,11;35,03] <,001	15,89 [10,29;21,49] <,001	0,994
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N _x : Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: relative Risk.						
a: Mean proportion in %, RR, OR and RD with p-value, and CI were derived from a grouped logistic model for binomially distributed data with terms for treatment and study.						
b: Interaction-p-value (for testing of heterogeneity) was derived from the grouped logistic model with the added interaction term between treatment and study.						
Meta-Analysis based on patient-level data.						
Patients with missing values were imputed using LOCF.						

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) zeigte sich unter Galcanezumab jeweils ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 50%, ≥ 75% und 100% als unter Placebo (≥ 50% Reduktion: 60,88% vs. 14,22%; RR = 4,28; 95% KI [3,03; 6,04]; p < 0,001; ≥ 75% Reduktion: 38,16% vs. 3,90%; RR = 9,78; 95% KI [4,97; 19,24]; p < 0,001; 100% Reduktion: 17,64% vs. 1,75%; RR = 10,06; 95% KI [3,58; 28,29]; p < 0,001).

Die Interaktions-p-Werte zeigten, dass für die Ergebnisse zur Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Die Sensitivitätsanalysen ergaben für die $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage zu den jeweiligen Einzelmonaten konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen. Aus den Sensitivitätsanalysen ging zudem hervor, dass der Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich der $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage bereits zu Monat 1 das statistische Signifikanzniveau erreichte.

Die unterstützende Analyse zur Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 (primärer Endpunkt nach CSP) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Galcanezumab ggü. Placebo.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und der unterstützenden Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Meta-Analyse aus aggregierten Ergebnissen

Zusätzlich wurden aus aggregierten Ergebnissen der EVOLVE-1 und -2 Studien Forest-Plots generiert und das Vorliegen von Heterogenität meta-analytisch mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten) (Abbildung 4-6).

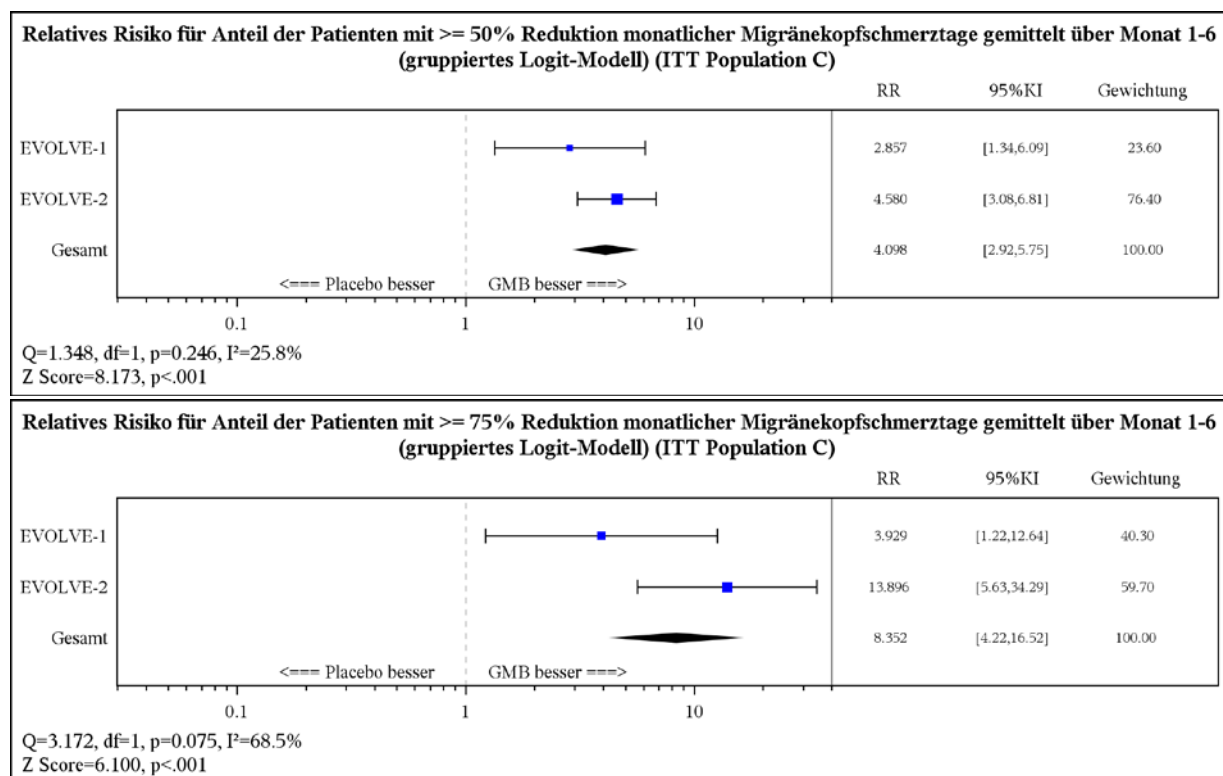


Abbildung 4-6: Forest-Plots für Endpunkte zur Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

Auf die Darstellung des Forest-Plots für die 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage wird verzichtet, da sich aufgrund der Datenlage in der EVOLVE-2 Studie der entsprechende Effektschätzer nicht grafisch abbilden lässt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.2 Monatliche Migränekopfschmerzstunden – RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung von monatlichen Migränekopfschmerzstunden

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	Migränekopfschmerzen wurden im ePRO Diary abgefragt, welche die Patienten täglich rückblickend auf den vorherigen Tag beantworteten. Für die Definition der Migränekopfschmerzstunde, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-139. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANCOVA mit LOCF durchgeführt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline Als Sensitivitätsanalyse wird die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden über Monat 1-6 ggü. Baseline (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2, zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4 und zur Meta-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.3.
EVOLVE-2	Für die Operationalisierung des Endpunkts, siehe EVOLVE-1. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-141.
REGAIN	Die Erhebung und die Definition der Migränekopfschmerzstunden entsprechen der unter EVOLVE-1 dargestellten Beschreibung. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-143. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANCOVA mit LOCF durchgeführt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline Als Sensitivitätsanalyse wird die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden über Monat 1-3 ggü. Baseline (MMRM) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik der Hauptanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen).	

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerzstunden 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. a: Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. Die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN) war ein in den CSP der Studien präspezifizierter Endpunkt.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerzstunden als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-37: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerzstunden

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
Compliance ePRO Diary	Anhang G-Tabelle 4-1	Anhang G-Tabelle 4-2	Anhang G-Tabelle 4-3	Anhang G-Tabelle 4-4
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G-Tabelle 4-25
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G-Tabelle 4-22	Anhang G-Tabelle 4-23	Anhang G-Tabelle 4-24	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-38	Tabelle 4-38	Tabelle 4-40	Tabelle 4-39
Sensitivitätsanalyse ^a	-	-	Anhang G-Tabelle 4-26	Anhang G-Tabelle 4-27
ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen). a: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM); Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3.				

Die ePRO Diary Compliance lag in der ITT Population C aller drei Studien in jeweils beiden Behandlungsarmen und über alle Erhebungszeitpunkte bei ca. 80% oder höher.

In der ITT Population C der EVOLVE-1 Studie betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden zu Baseline 67,66 (64,23) im GMB 120-Arm und 55,18 (36,05) im Placebo-Arm, in der EVOLVE-2 Studie betrug diese 51,66 (30,94) ggü. 62,54 (46,11) (Tabelle 4-18).

In der ITT Population C der REGAIN Studie lag diese im GMB 120-Arm bei 144,78 (99,73) und im Placebo-Arm bei 144,10 (90,61) (Tabelle 4-19).

Die Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien in Tabelle 4-38 und für die REGAIN Studie in Tabelle 4-39 dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline			
EVOLVE-1			
Mittlere Veränderung (h) ^a	7 -28,75 (8,07)	10 1,92 (6,74)	-30,66 [-53,32;-8,01] 0,012 -1,36 [-2,39;-0,34]
EVOLVE-2			
Mittlere Veränderung (h) ^a	27 -30,28 (5,76)	28 -3,99 (5,66)	-26,29 [-42,58;-10,00] 0,002 -0,87 [-1,41;-0,32]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; h: Stunden; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline			
REGAIN			
Mittlere Veränderung (h) ^a	36 -67,05 (9,44)	110 -11,47 (5,40)	-55,59 [-77,09;-34,08] <,001 -0,98 [-1,37;-0,59]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; h: Stunden; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

EVOLVE-1 und -2

In der ITT Population C der EVOLVE-1 und -2 Studien nahm jeweils die mittlere Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden im GMB 120-Arm statistisch signifikant stärker ab als im Placebo-Arm. In beiden Studien zeigte die Schätzung des Hedges' g einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse der kombinierten EVOLVE-1 und -2 Studien sind im nächsten Abschnitt zur Meta-Analyse beschrieben.

REGAIN

In der ITT Population C der REGAIN Studie betrug die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden im GMB 120-Arm -67,05 (9,44) und im Placebo-Arm -11,47 (5,40). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz Δ = -55,59; 95% KI [-77,09; -34,08]; p < 0,001). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,98; 95% KI [-1,37; -0,59]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte.

Die Sensitivitätsanalyse ergab konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Für die meta-analytisch zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien (ITT Population C) ergab sich zu Baseline eine mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden von 54,96 (39,34) im GMB 120-Arm und von 60,61 (43,34) im Placebo-Arm (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-40 zeigt die Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-6 in der ITT Population C der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo	Inter- aktions- p-Wert ^b
	N _x	N _x	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert	
	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)	Hedges' g [95% KI]	
Morbidity - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline				
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse				
Mittlere Veränderung (h) ^a	34 -28,59 (5,29)	38 -0,96 (4,88)	-27,63 [-40,80;-14,46] <,001 -0,90 [-1,38;-0,42]	0,766
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); h: Stunden; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N _x : Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Studie, Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. b: Interaktions-p-Wert (zur Überprüfung der Heterogenität) wurde dem ANCOVA Modell mit hinzugefügtem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Studie entnommen. Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.				

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) betrug die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden -28,59 (5,29) im GMB 120-Arm und -0,96 (4,88) im Placebo-Arm. Unter Galcanezumab ergab sich eine statistisch signifikant größere Verringerung monatlicher Migränekopfschmerzstunden als unter Placebo mit einer Differenz $\Delta = -27,63$; 95% KI [-40,80; -14,46]; $p < 0,001$. Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,90; 95% KI [-1,38; -0,42]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte.

Der Interaktions-p-Wert zeigte, dass für das Ergebnis zur Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (Anhang 4-G).

Meta-Analyse aus aggregierten Ergebnissen

Zusätzlich wurde aus den aggregierten Ergebnissen der EVOLVE-1 und -2 Studien ein Forest-Plot generiert und das Vorliegen von Heterogenität meta-analytisch mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten) (Abbildung 4-7).

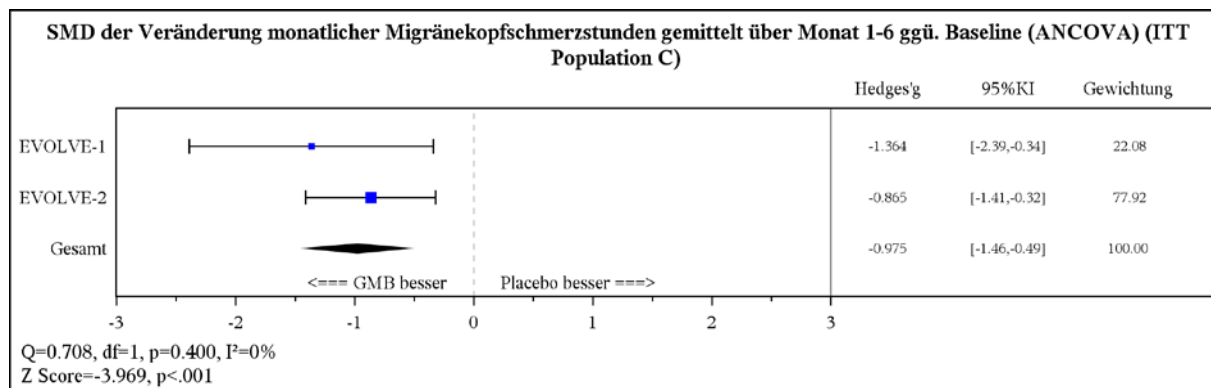


Abbildung 4-7: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.3 Monatliche Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation – RCT

Tabelle 4-41: Operationalisierung von monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Akutmedikation

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	Migränekopfschmerzen wurden im ePRO Diary abgefragt, welche die Patienten täglich rückblickend auf den vorherigen Tag beantworteten. Angaben zur Art, Dosis und Häufigkeit der verwendeten Akutmedikation wurden durch die Patienten im ePRO Diary dokumentiert. Für die Definition der Migränekopfschmerztag, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-139. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANCOVA mit LOCF durchgeführt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline Als Sensitivitätsanalyse wird die Veränderung der Anzahl monatlicher Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation über Monat 1-6 ggü. Baseline (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2, zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4 und zur Meta-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.3.
EVOLVE-2	Für die Operationalisierung des Endpunkts, siehe EVOLVE-1. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-141.
REGAIN	Die Erhebung der eingenommenen Akutmedikation, die Definition des Migränekopfschmerztag und die erlaubte Akutmedikation entsprechen der unter EVOLVE-1 dargestellten Beschreibung. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-143. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANCOVA mit LOCF durchgeführt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline Als Sensitivitätsanalyse wird die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation über Monat 1-3 ggü. Baseline (MMRM) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen).	

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Akutmedikation 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. a: Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. Die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN) war ein in den CSP der Studien präspezifizierter Endpunkt.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Akutmedikation als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Akutmedikation für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen von Endpunkten basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Akutmedikation

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
Compliance ePRO Diary	Anhang G-Tabelle 4-1	Anhang G-Tabelle 4-2	Anhang G-Tabelle 4-3	Anhang G-Tabelle 4-4
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G-Tabelle 4-31
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G-Tabelle 4-28	Anhang G-Tabelle 4-29	Anhang G-Tabelle 4-30	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-44	Tabelle 4-44	Tabelle 4-46	Tabelle 4-45
Sensitivitätsanalyse ^a	-	-	Anhang G-Tabelle 4-32	Anhang G-Tabelle 4-33
ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen). a: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM): Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3.				

Die ePRO Diary Compliance lag in der ITT Population C aller drei Studien in jeweils beiden Behandlungsarmen und über alle Erhebungszeitpunkte bei ca. 80% oder höher.

In der ITT Population C der EVOLVE-1 Studie betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation zu Baseline 7,91 (4,19) im GMB 120-Arm und 6,02 (3,10) im Placebo-Arm, in der EVOLVE-2 Studie 7,78 (3,69) ggü. 7,15 (3,52) (Tabelle 4-18).

In der ITT Population C der REGAIN Studie lag diese im GMB 120-Arm bei 17,26 (5,35) und im Placebo-Arm bei 15,40 (6,08) (Tabelle 4-19).

Die Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien in Tabelle 4-44 und für die REGAIN Studie in Tabelle 4-45 dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline			
EVOLVE-1			
Mittlere Veränderung ^a	7 -1,69 (1,34)	10 -0,63 (1,11)	-1,05 [-4,86;2,75] 0,562 -0,28 [-1,21;0,64]
EVOLVE-2			
Mittlere Veränderung ^a	27 -4,05 (0,68)	28 -0,40 (0,67)	-3,65 [-5,57;-1,73] <,001 -1,02 [-1,57;-0,46]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline			
REGAIN			
Mittlere Veränderung ^a	36 -7,19 (0,80)	110 -1,61 (0,46)	-5,58 [-7,41;-3,75] <,001 -1,16 [-1,56;-0,76]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

EVOLVE-1 und -2

In der ITT Population C der EVOLVE-1 und -2 Studien nahmen die monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation unter Galcanezumab stärker ab als unter Placebo, wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der größeren ITT Population C der EVOLVE-2 Studie statistische Signifikanz erreichte und die Schätzung des Hedges' g klinische Relevanz anzeigte.

Die Ergebnisse der kombinierten EVOLVE-1 und -2 Studien einschließlich der zugehörigen Sensitivitätsanalyse sind im nächsten Abschnitt zur Meta-Analyse beschrieben.

REGAIN

In der ITT Population C der REGAIN Studie betrug die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation -7,19 (0,80) im GMB 120-Arm und -1,61 (0,46) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -5,58$; 95% KI: [-7,41; -3,75]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -1,16; 95% KI [-1,56; -0,76]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte.

Die Sensitivitätsanalyse ergab ein konsistentes Ergebnis zur Hauptanalyse.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse ist in Anhang 4-G dargestellt.

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.

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Für die meta-analytisch zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien ergab sich zu Baseline eine mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation von 7,81 (3,73) im GMB 120-Arm und von 6,85 (3,41) im Placebo-Arm (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-46 zeigt die Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-6 in der ITT Population C der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo	Inter- aktions- p-Wert ^b
	N _x	N _x	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert	
	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)	Hedges' g [95% KI]	
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline				
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse				
Mittlere Veränderung ^a	34 -3,40 (0,67)	38 -0,36 (0,62)	-3,04 [-4,72;-1,36] <,001 -0,78 [-1,25;-0,30]	0,166
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N _x : Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler).				
a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Studie, Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.				
b: Interaktions-p-Wert (zur Überprüfung der Heterogenität) wurde dem ANCOVA Modell mit hinzugefügtem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Studie entnommen.				
Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.				

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) betrug die mittlere (SE) Veränderung monatlicher Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation -3,40 (0,67) im GMB 120-Arm und -0,36 (0,62) im Placebo-Arm. Die Anzahl monatlicher Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation war unter Galcanezumab statistisch signifikant stärker verringert als unter Placebo (Differenz Δ = -3,04; 95% KI [-4,72; -1,36]; p < 0,001). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,78; 95% KI [-1,25; -0,30]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte.

Der Interaktions-p-Wert zeigte, dass für das Ergebnis zur Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse war konsistent zur Hauptanalyse (Anhang 4-G).

Meta-Analyse aus aggregierten Ergebnissen

Zusätzlich wurde aus den aggregierten Ergebnissen der EVOLVE-1 und -2 Studien ein Forest-Plot generiert und das Vorliegen von Heterogenität meta-analytisch mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten) (Abbildung 4-8).

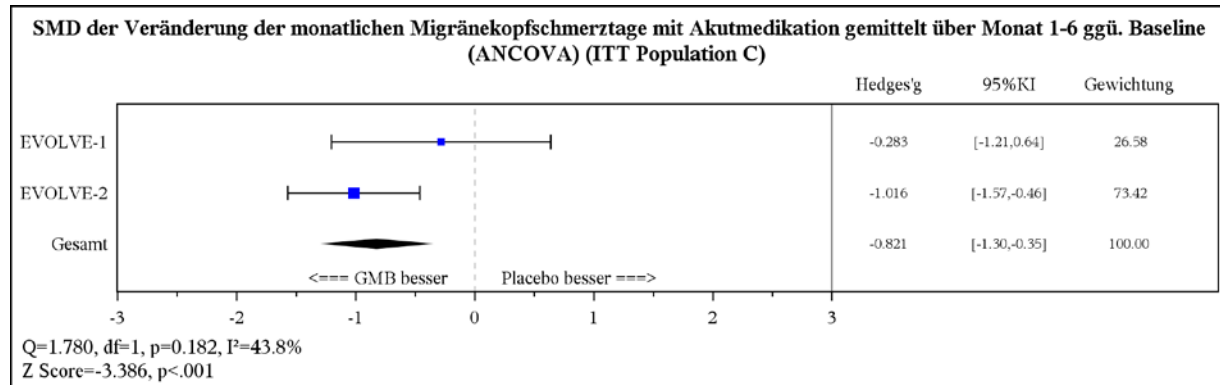


Abbildung 4-8: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.4 Monatliche Migränekopfschmerztag mit migräneassoziierten Begleitsymptomen – RCT

Tabelle 4-47: Operationalisierung von monatlichen Migränekopfschmerztagen mit migräneassoziierten Begleitsymptomen

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	Symptome der Migränekopfschmerzen und das Auftreten migräneassoziiierter Begleitsymptome wurden im ePRO Diary abgefragt, welche die Patienten täglich rückblickend auf den vorherigen Tag beantworteten. Patienten mussten Angaben zum Auftreten der folgenden migräneassoziierten Begleitsymptome machen: • Übelkeit und/oder Erbrechen • Photophobie und Phonophobie Für die Definition des Migränekopfschmerztags, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-139. Die statistische Auswertung der folgenden Endpunkte zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANCOVA mit LOCF durchgeführt: • Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline. • Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline. Als Sensitivitätsanalysen werden die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) sowie die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen, siehe Abschnitt 4.2.5.2, zu den Sensitivitätsanalysen, siehe Abschnitt 4.2.5.4 und zur Meta-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.3.
EVOLVE-2	Für die Operationalisierung der Endpunkte, siehe EVOLVE-1. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-141.
REGAIN	Die Erhebung der Symptomatik der Migränekopfschmerzen, der Begleitsymptome und die Definition des Migränekopfschmerztags entsprechen der unter EVOLVE-1 dargestellten Beschreibung. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-143. Die statistische Auswertung der folgenden Endpunkte zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANCOVA mit LOCF durchgeführt: • Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline • Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline Als Sensitivitätsanalysen werden die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline (MMRM) sowie die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline (MMRM) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen und zu den Sensitivitätsanalysen, siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen).	

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit migräneassoziierten Begleitsymptomen 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat.						
a: Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. Die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN) und die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN) waren in den CSP der Studien präspezifizierte Endpunkte.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial der Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit migräneassoziierten Begleitsymptomen als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit migräneassoziierten Begleitsymptomen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen von Endpunkten basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit migräneassoziierten Begleitsymptomen

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
Compliance ePRO Diary	Anhang G-Tabelle 4-1	Anhang G-Tabelle 4-2	Anhang G-Tabelle 4-3	Anhang G-Tabelle 4-4
Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen				
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G-Tabelle 4-37
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G-Tabelle 4-34	Anhang G-Tabelle 4-35	Anhang G-Tabelle 4-36	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-50	Tabelle 4-50	Tabelle 4-52	Tabelle 4-51
Sensitivitätsanalyse ^a	-	-	Anhang G-Tabelle 4-38	Anhang G-Tabelle 4-39
Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie				
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G-Tabelle 4-43
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G-Tabelle 4-40	Anhang G-Tabelle 4-41	Anhang G-Tabelle 4-42	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-50	Tabelle 4-50	Tabelle 4-52	Tabelle 4-51
Sensitivitätsanalyse ^b	-	-	Anhang G-Tabelle 4-44	Anhang G-Tabelle 4-45
ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen). a: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM): Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3. b: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM): Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3.				

Die ePRO Diary Compliance lag in der ITT Population C aller drei Studien in jeweils beiden Behandlungsarmen und über alle Erhebungszeitpunkte bei ca. 80% oder höher.

In der ITT Population C der EVOLVE-1 Studie betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen zu Baseline 5,94 (3,78) im GMB 120-Arm und 3,82 (3,55) im Placebo-Arm, in der EVOLVE-2 Studie 3,29 (3,11) ggü. 3,59 (3,75) (Tabelle 4-18).

Die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie zu Baseline betrug in der EVOLVE-1 Studie 7,87 (3,21) im GMB 120-Arm und 4,62 (3,34) im Placebo-Arm. In der EVOLVE-2 Studie lag diese bei 5,47 (4,39) im GMB 120-Arm und bei 5,97 (4,70) im Placebo-Arm (Tabelle 4-18)

In der ITT Population C der REGAIN Studie lag die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen zu Baseline im GMB 120-Arm bei 9,19 (6,84) und im Placebo-Arm bei 8,84 (6,64) (Tabelle 4-19).

Die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie zu Baseline lag im GMB 120-Arm bei 14,08 (8,27) und im Placebo-Arm bei 14,31 (7,68) (Tabelle 4-19).

Die Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit migräneassoziierten Begleitsymptomen gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien in Tabelle 4-50 und für die REGAIN Studie in Tabelle 4-51 dargestellt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit migräneassoziierten Begleitsymptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline			
EVOLVE-1			
Mittlere Veränderung ^a	7 -1,41 (1,25)	10 -0,60 (1,04)	-0,81 [-4,38;2,77] 0,636 -0,23 [-1,15;0,69]

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
EVOLVE-2			
Mittlere Veränderung ^a	27 -2,00 (0,42)	28 -0,27 (0,41)	-1,74 [-2,92;-0,55] 0,005 -0,78 [-1,32;-0,24]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline			
EVOLVE-1			
Mittlere Veränderung ^a	7 -1,58 (1,44)	10 -0,54 (1,18)	-1,04 [-5,27;3,19] 0,605 -0,26 [-1,18;0,66]
EVOLVE-2			
Mittlere Veränderung ^a	27 -2,62 (0,64)	28 -0,27 (0,63)	-2,35 [-4,16;-0,54] 0,012 -0,69 [-1,23;-0,16]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; LOCF: Last Observation Carried Forward; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline			
REGAIN			
Mittlere Veränderung ^a	36 -3,66 (0,66)	110 -1,63 (0,38)	-2,02 [-3,52;-0,52] 0,008 -0,51 [-0,89;-0,13]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline			
REGAIN			
Mittlere Veränderung ^a	36 -4,95 (0,81)	110 -1,32 (0,46)	-3,62 [-5,46;-1,78] <,001 -0,74 [-1,13;-0,36]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; LOCF: Last Observation Carried Forward; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

EVOLVE-1 und -2

In der ITT Population C der EVOLVE-1 und -2 Studien nahm jeweils die Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen sowie mit Photophobie und Phonophobie unter Galcanezumab stärker ab als unter Placebo. Der Behandlungsarm-Unterschied erreichte in der, im Vergleich zur EVOLVE-1 Studie, größeren ITT Population C der EVOLVE-2 Studie für beide Endpunkte jeweils statistische Signifikanz. Die Schätzung des Hedges' g zeigte für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen zudem einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse der kombinierten EVOLVE-1 und -2 Studien einschließlich der zugehörigen Sensitivitätsanalysen sind im nächsten Abschnitt zur Meta-Analyse beschrieben.

REGAIN

In der ITT Population C der REGAIN Studie betrug die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen -3,66 (0,66) im GMB 120-Arm und -1,63 (0,38) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -2,02$; 95% KI [-3,52; -0,52]; $p = 0,008$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,51; 95% KI [-0,89; -0,13]. Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckte, kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie betrug -4,95 (0,81) im GMB 120-Arm und -1,32 (0,46) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -3,62$; 95% KI [-5,46; -1,78]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,74; 95% KI [-1,13; -0,36]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen (Anhang 4-G).

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.

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Für die meta-analytisch zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien (ITT Population C) ergab sich zu Baseline eine mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen von 3,84 (3,38) im GMB 120-Arm und von 3,65 (3,65) im Placebo-Arm. Die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie betrug im GMB 120-Arm 5,97 (4,25) und im Placebo-Arm 5,62 (4,39) (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-52 zeigt die Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen gemittelt über Monat 1-6 in der ITT Population C der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo	Inter- aktions- p-Wert ^b
	N _x	N _x	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert	
	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)	Hedges' g [95% KI]	
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline				
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse				
Mittlere Veränderung ^a	34 -1,76 (0,46)	38 -0,19 (0,42)	-1,57 [-2,71;-0,42] 0,008 -0,58 [-1,05;-0,12]	0,581
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline				
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse				
Mittlere Veränderung ^a	34 -2,33 (0,64)	38 -0,23 (0,59)	-2,10 [-3,68;-0,52] 0,010 -0,57 [-1,04;-0,10]	0,561
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N _x : Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler).				
a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Studie, Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.				
b: Interaktions-p-Wert (zur Überprüfung der Heterogenität) wurde dem ANCOVA Modell mit hinzugefügtem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Studie entnommen.				
Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.				

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) betrug die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen -1,76 (0,46) im GMB 120-Arm und -0,19 (0,42) im Placebo-Arm. Im GMB 120-Arm zeigte sich eine statistisch signifikant größere Verringerung als unter Placebo mit einer Differenz $\Delta = -1,57$; 95% KI [-2,71; -0,42]; $p = 0,008$. Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,58; 95% KI [-1,05; -0,12]. Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckte, kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden.

Der Interaktions-p-Wert zeigte, dass für das Ergebnis zur Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie ggü. Baseline betrug -2,33 (0,64) im GMB 120-Arm und -0,23 (0,59) im Placebo-Arm. Die größere Verringerung im GMB 120-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm war statistisch signifikant (Differenz $\Delta = -2,10$; 95% KI [-3,68; -0,52]; $p = 0,010$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,57; 95% KI [-1,04; -0,10]. Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckte, kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden.

Der Interaktions-p-Wert zeigte, dass für das Ergebnis zur Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen waren konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen (Anhang 4-G).

Meta-Analyse aus aggregierten Ergebnissen

Zusätzlich wurden aus den aggregierten Ergebnissen der EVOLVE-1 und -2 Studien Forest-Plots generiert und das Vorliegen von Heterogenität meta-analytisch mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten) (Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10).

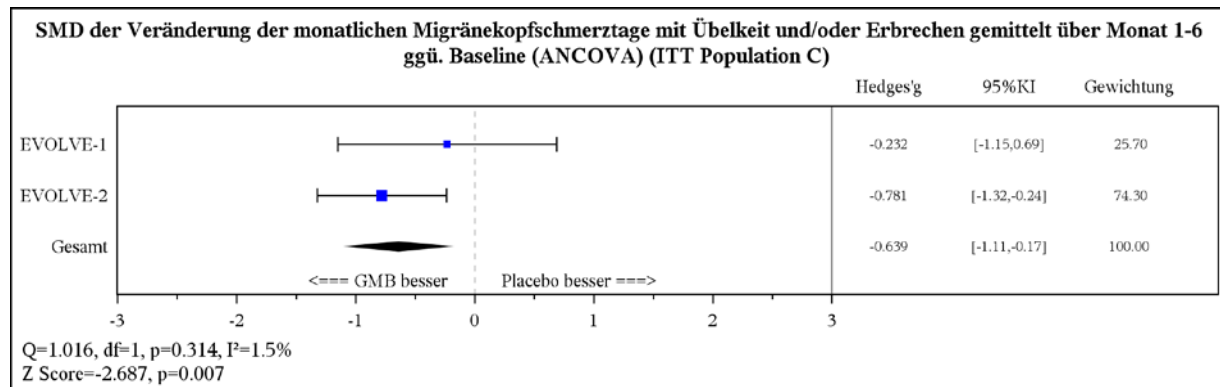


Abbildung 4-9: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

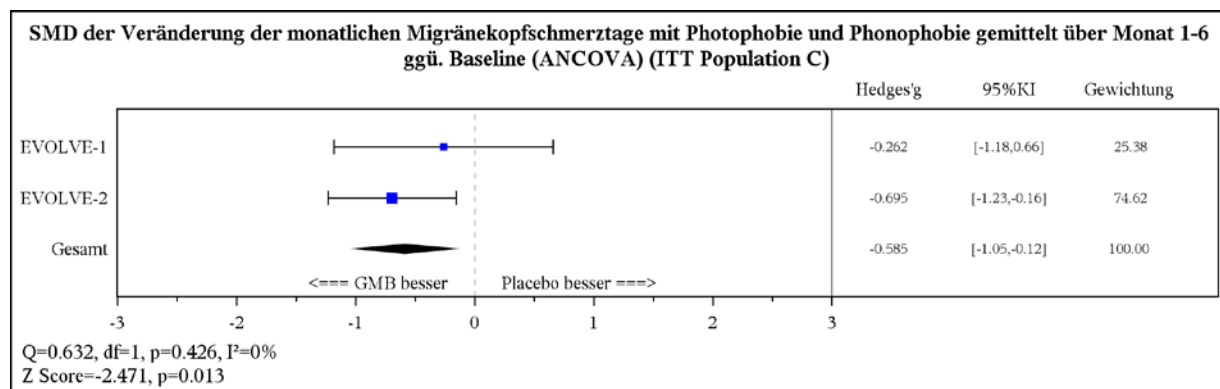


Abbildung 4-10: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.5 Monatliche Migränekopfschmerztag mit Aura – RCT

Tabelle 4-53: Operationalisierung von monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Aura

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	Migränekopfschmerzen und das Auftreten einer Aura wurden im ePRO Diary abgefragt, welche die Patienten täglich rückblickend auf den vorherigen Tag beantworteten. Für die Definition des Migränekopfschmerztags, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-139. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANCOVA mit LOCF durchgeführt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline Als Sensitivitätsanalyse wird die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2, zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4 und zur Meta-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.3.
EVOLVE-2	Für die Operationalisierung des Endpunkts, siehe EVOLVE-1. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-141.
REGAIN	Die Erhebung von Migränekopfschmerzen, der Aura und die Definition des Migränekopfschmerztags entsprechen der unter EVOLVE-1 dargestellten Beschreibung. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-143. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANCOVA mit LOCF durchgeführt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline Als Sensitivitätsanalyse wird die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline (MMRM) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen).	

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 des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Aura 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. a: Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. Die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerz tage mit Aura gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN) war ein in den CSP der Studien präspezifizierter Endpunkt.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Aura als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Aura für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Aura

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
Compliance ePRO Diary	Anhang G-Tabelle 4-1	Anhang G-Tabelle 4-2	Anhang G-Tabelle 4-3	Anhang G-Tabelle 4-4
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G-Tabelle 4-49
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G-Tabelle 4-46	Anhang G-Tabelle 4-47	Anhang G-Tabelle 4-48	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-56	Tabelle 4-56	Tabelle 4-58	Tabelle 4-57
Sensitivitätsanalyse ^a	-	-	Anhang G-Tabelle 4-50	Anhang G-Tabelle 4-51
ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen). a: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerz tage mit Aura gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM); Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3.				

Die ePRO Diary Compliance lag in der ITT Population C aller drei Studien in jeweils beiden Behandlungsarmen und über alle Erhebungszeitpunkte bei ca. 80% oder höher.

In der ITT Population C der EVOLVE-1 Studie betrug die mittlere Anzahl (SD) der monatlichen Migränekopfschmerz tage mit Aura zu Baseline 0,29 (0,76) im GMB 120-Arm und 2,20 (3,61) im Placebo-Arm, in der EVOLVE-2 Studie 1,37 (2,31) ggü. 1,11 (2,62) (Tabelle 4-18).

In der ITT Population C der REGAIN Studie lag diese im GMB 120-Arm bei 4,50 (8,02) und im Placebo-Arm bei 2,77 (4,75) (Tabelle 4-19).

Die Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerz tage mit Aura gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien in Tabelle 4-56 und für die REGAIN Studie in Tabelle 4-57 dargestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline			
EVOLVE-1			
Mittlere Veränderung ^a	7 0,23 (0,54)	10 0,15 (0,45)	0,08 [-1,47;1,63] 0,914 0,05 [-0,86;0,97]
EVOLVE-2			
Mittlere Veränderung ^a	27 -0,55 (0,47)	28 -0,34 (0,46)	-0,20 [-1,51;1,11] 0,759 -0,08 [-0,60;0,44]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline			
REGAIN			
Mittlere Veränderung ^a	36 -1,54 (0,47)	110 -0,74 (0,27)	-0,80 [-1,87;0,26] 0,137 -0,29 [-0,66;0,09]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

EVOLVE-1 und -2

In der ITT Population C der EVOLVE-1 und -2 Studien zeigten sich jeweils im GMB 120- und Placebo-Arm nur eine marginale Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura.

Die Ergebnisse der kombinierten EVOLVE-1 und -2 Studien einschließlich der zugehörigen Sensitivitätsanalyse sind im nächsten Abschnitt zur Meta-Analyse beschrieben.

REGAIN

In der ITT Population C der REGAIN Studie betrug die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura -1,54 (0,47) im GMB 120-Arm und -0,74 (0,27) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

Die Sensitivitätsanalyse war konsistent zur Hauptanalyse (Anhang 4-G).

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.

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Für die meta-analytisch zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien (ITT Population C) ergab sich zu Baseline eine geringe mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura von 1,15 (2,12) im GMB 120-Arm und von 1,39 (2,90) im Placebo-Arm (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-58 zeigt die Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura gemittelt über Monat 1-6 in der ITT Population C der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo	Inter- aktions- p-Wert ^b
	N _x	N _x	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert	
	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)	Hedges' g [95% KI]	
Morbidity - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzdays with Aura averaged over Month 1-6 ggü. Baseline				
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analysis				
Mittlere Veränderung ^a	34 -0,31 (0,44)	38 0,03 (0,40)	-0,35 [-1,43;0,74] 0,528 -0,14 [-0,59;0,32]	0,732
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N _x : Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler).				
a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Studie, Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.				
b: Interaktions-p-Wert (zur Überprüfung der Heterogenität) wurde dem ANCOVA Modell mit hinzugefügtem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Studie entnommen.				
Meta-Analysis auf Basis patienten-individueller Daten. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.				

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) war die mittlere (SE) Veränderung monatlicher Migränekopfschmerzstage mit Aura im GMB 120- und Placebo-Arm nur marginal unterschiedlich (-0,31 [0,44] vs. 0,03 [0,40]; Differenz Δ = -0,35; 95% KI [-1,43; 0,74]; p = 0,528). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,14; 95% KI [-0,59; 0,32].

Der Interaktions-p-Wert zeigte, dass für das Ergebnis zur Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse war konsistent zur Hauptanalyse (Anhang 4-G).

Meta-Analyse aus aggregierten Ergebnissen

Zusätzlich wurde aus den aggregierten Ergebnissen der EVOLVE-1 und -2 Studien ein Forest-Plot generiert und das Vorliegen von Heterogenität meta-analytisch mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten) (Abbildung 4-11).

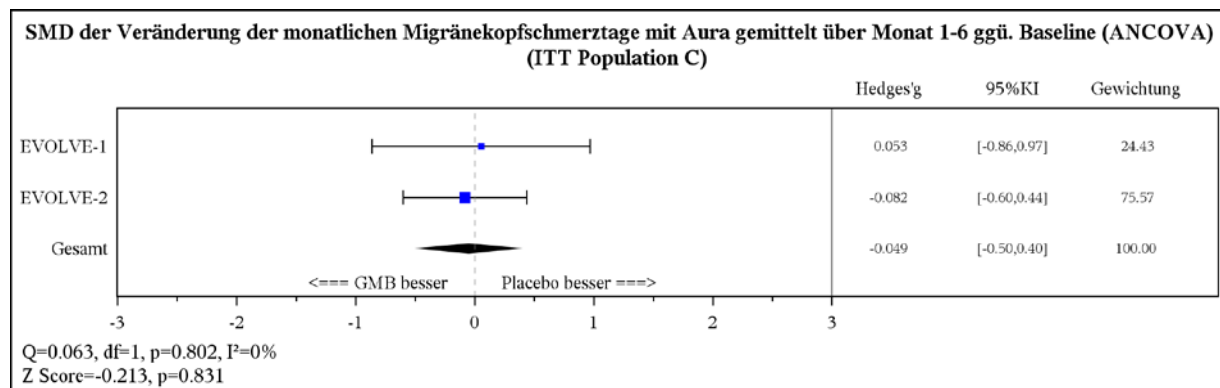


Abbildung 4-11: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.6 Monatliche Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen – RCT

Tabelle 4-59: Operationalisierung von monatlichen Migränekopfschmerztagen mit prodromalen Symptomen

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	Symptome der Migränekopfschmerzen und das Auftreten prodromaler Symptome wurden im ePRO Diary abgefragt, welche die Patienten täglich rückblickend auf den vorherigen Tag beantworteten. Für die Definition des Migränekopfschmerztags, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-139. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANCOVA mit LOCF durchgeführt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline Als Sensitivitätsanalyse wird die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2, zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4 und zur Meta-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.3.
EVOLVE-2	Für die Operationalisierung des Endpunkts, siehe EVOLVE-1. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-141.
REGAIN	Die Erhebung der Migränekopfschmerzen, der prodromalen Symptome und die Definition des Migränekopfschmerztags entsprechen der unter EVOLVE-1 dargestellten Beschreibung. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-143. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANCOVA mit LOCF durchgeführt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline Als Sensitivitätsanalyse wird die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline (MMRM) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen).	

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit prodromalen Symptomen 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. a: Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. Die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN) war ein in den CSP der Studien präspezifizierter Endpunkt.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit prodromalen Symptomen als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit prodromalen Symptomen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit prodromalen Symptomen

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
Compliance ePRO Diary	Anhang G-Tabelle 4-1	Anhang G-Tabelle 4-2	Anhang G-Tabelle 4-3	Anhang G-Tabelle 4-4
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G-Tabelle 4-55
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G-Tabelle 4-52	Anhang G-Tabelle 4-53	Anhang G-Tabelle 4-54	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-62	Tabelle 4-62	Tabelle 4-64	Tabelle 4-63
Sensitivitätsanalyse ^a	-	-	Anhang G-Tabelle 4-56	Anhang G-Tabelle 4-57
ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen). a: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM): Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3.				

Die ePRO Diary Compliance lag in der ITT Population C aller drei Studien in jeweils beiden Behandlungsarmen und über alle Erhebungszeitpunkte bei ca. 80% oder höher.

In der ITT Population C der EVOLVE-1 Studie war die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen zu Baseline gering und betrug 2,72 (3,30) im GMB 120-Arm und 2,42 (2,71) im Placebo-Arm, in der EVOLVE-2 Studie 3,09 (3,93) ggü. 2,43 (2,96) (Tabelle 4-18).

In der ITT Population C der REGAIN Studie lag diese im GMB 120-Arm bei 9,47 (7,97) und im Placebo-Arm bei 7,44 (7,47) (Tabelle 4-19).

Die Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien in Tabelle 4-62 und für die REGAIN Studie in Tabelle 4-63 dargestellt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline			
EVOLVE-1			
Mittlere Veränderung ^a	7 -1,15 (1,19)	10 0,27 (0,99)	-1,42 [-4,74;1,91] 0,376 -0,43 [-1,36;0,50]
EVOLVE-2			
Mittlere Veränderung ^a	27 -1,48 (0,46)	28 -0,37 (0,45)	-1,11 [-2,39;0,18] 0,090 -0,46 [-0,99;0,07]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline			
REGAIN			
Mittlere Veränderung ^a	36 -3,36 (0,70)	110 -1,11 (0,40)	-2,26 [-3,85;-0,66] 0,006 -0,54 [-0,91;-0,16]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

EVOLVE-1 und -2

In der ITT Population C der EVOLVE-1 und -2 Studien zeigte sich jeweils ein numerischer Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich der Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen, der aber keine statistische Signifikanz erreichte.

Die Ergebnisse der kombinierten EVOLVE-1 und -2 Studien einschließlich der zugehörigen Sensitivitätsanalyse sind im nächsten Abschnitt zur Meta-Analyse beschrieben.

REGAIN

In der ITT Population C der REGAIN Studie betrug die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen -3,36 (0,70) im GMB 120-Arm und -1,11 (0,40) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -2,26$; 95% KI [-3,85; -0,66]; $p = 0,006$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,54; 95% KI [-0,91; -0,16]. Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckte, kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse war konsistent zur Hauptanalyse (Anhang 4-G).

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.

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Für die meta-analytisch zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien ergab sich zu Baseline eine mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen von 3,02 (3,76) im GMB 120-Arm und von 2,43 (2,86) im Placebo-Arm (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-64 zeigt die Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 in der ITT Population C der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo	Inter- aktions- p-Wert ^b
			Δ LS Mean [95% KI] p-Wert	
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Hedges' g [95% KI]	
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline				
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse				
Mittlere Veränderung ^a	34 -1,28 (0,48)	38 -0,11 (0,44)	-1,17 [-2,37;0,03] 0,055 -0,42 [-0,88;0,04]	0,789
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N _x : Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler).				
a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Studie, Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.				
b: Interaktions-p-Wert (zur Überprüfung der Heterogenität) wurde dem ANCOVA Modell mit hinzugefügtem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Studie entnommen.				
Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.				

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) betrug die mittlere (SE) Veränderung monatlicher Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen -1,28 (0,48) im GMB 120-Arm und -0,11 (0,44) im Placebo-Arm. Dieser numerische Vorteil zugunsten von Galcanezumab erreichte keine statistische Signifikanz (Differenz Δ = -1,17; 95% KI [-2,37; 0,03]; p = 0,055). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,42; 95% KI [-0,88; 0,04].

Der Interaktions-p-Wert zeigte, dass für das Ergebnis zur Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse war konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse (Anhang 4-G).

Meta-Analyse aus aggregierten Ergebnissen

Zusätzlich wurde aus den aggregierten Ergebnissen der EVOLVE-1 und -2 Studien ein Forest-Plot generiert und das Vorliegen von Heterogenität meta-analytisch mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten) (Abbildung 4-12).

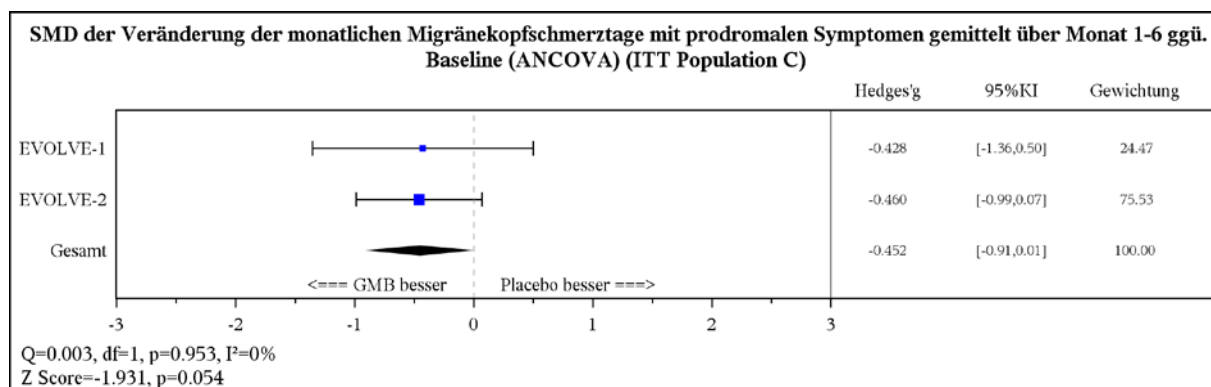


Abbildung 4-12: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.7 Monatliche Kopfschmerztage – RCT

Tabelle 4-65: Operationalisierung von monatlichen Kopfschmerztagen

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	Kopfschmerzen wurden im ePRO Diary abgefragt, welche die Patienten täglich rückblickend auf den vorherigen Tag beantworteten. Für die Definition des Kopfschmerztags, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-139. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten durchgeführt: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 Als Sensitivitätsanalyse wird der Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage jeweils zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 (logistische Regression; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Als unterstützende Analyse wird die Veränderung der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse und der unterstützenden Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2, zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4 und zu der Meta-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.3.
EVOLVE-2	Für die Operationalisierung des Endpunkts, siehe EVOLVE-1. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-141.
REGAIN	Die Erhebung und die Definition der Kopfschmerztage entsprechen der unter EVOLVE-1 dargestellten Beschreibung. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-143. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten durchgeführt: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 Als Sensitivitätsanalyse wird der Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage jeweils zu Monat 1, 2 und 3 (Chi-Quadrat-Test) dargestellt. Als unterstützende Analyse wird die Veränderung der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline (MMRM) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse und der unterstützenden Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); ITT: Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen).	

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf monatlichen Kopfschmerztagen 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. a: Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. Der Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN) war ein post-hoc definierter Endpunkt. Bei der unterstützenden Analyse Veränderung der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN), jeweils ggü. Baseline, handelte es sich um einen im CSP der Studien präspezifizierten Endpunkt.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts basierend auf monatlichen Kopfschmerztagen als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für Endpunkte basierend auf monatlichen Kopfschmerztagen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-67: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen des Endpunkts basierend auf monatlichen Kopfschmerztagen

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
Compliance ePRO Diary	Anhang G-Tabelle 4-1	Anhang G-Tabelle 4-2	Anhang G-Tabelle 4-3	Anhang G-Tabelle 4-4
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G-Tabelle 4-61
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G-Tabelle 4-58	Anhang G-Tabelle 4-59	Anhang G-Tabelle 4-60	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-68	Tabelle 4-68	Tabelle 4-70	Tabelle 4-69
Sensitivitätsanalyse ^a	-	-	Anhang G-Tabelle 4-62	Anhang G-Tabelle 4-63
Unterstützende Analyse ^b	-	-	Anhang G-Tabelle 4-64	Anhang G-Tabelle 4-65
ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen). a: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerz tage zu den jeweiligen Erhebungsmonaten. Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 (logistische Regression) und für die REGAIN Studie zu Monat 1, 2 und 3 (Chi-Quadrat-Test). b: Veränderung der monatlichen Kopfschmerz tage gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM); Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3.				

Die ePRO Diary Compliance lag in der ITT Population C aller drei Studien in jeweils beiden Behandlungsarmen und über alle Erhebungszeitpunkte bei ca. 80% oder höher.

In der ITT Population C der EVOLVE-1 Studie betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Kopfschmerz tage zu Baseline 10,16 (2,62) im GMB 120-Arm und 10,34 (3,29) im Placebo-Arm, in der EVOLVE-2 Studie 10,74 (3,42) ggü. 10,34 (2,94) (Tabelle 4-18).

In der ITT Population C der REGAIN Studie lag diese im GMB 120-Arm bei 21,79 (4,85) und im Placebo-Arm bei 21,84 (3,94) (Tabelle 4-19).

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerz tage gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien in Tabelle 4-68 und für die REGAIN Studie in Tabelle 4-69 dargestellt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität – Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6					
EVOLVE-1					
$\geq 50\%$ Reduktion	7 38,10 [23,82;54,78]	10 16,67 [8,72;29,50]	2,29 [1,09;4,81] 0,032	3,08 [1,13;8,38] 0,030	21,43 [2,45;40,41] 0,029
EVOLVE-2					
$\geq 50\%$ Reduktion	27 46,30 [38,59;54,18]	28 13,10 [8,70;19,25]	3,54 [2,29;5,45] <,001	5,72 [3,28;9,99] <,001	33,20 [23,77;42,63] <,001
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit einem Term für Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität –Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3					
REGAIN					
$\geq 50\%$ Reduktion	36 35,19 [29,06;41,84]	110 8,79 [6,84;11,22]	4,00 [2,94;5,45] <,001	5,63 [3,81;8,33] <,001	26,40 [19,62;33,18] <,001
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit einem Term für Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

EVOLVE-1 und -2

In der ITT Population C der EVOLVE-1 und -2 Studien zeigte sich unter Galcanezumab jeweils ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage als unter Placebo.

Die Ergebnisse der kombinierten EVOLVE-1 und -2 Studien einschließlich der zugehörigen Sensitivitäts- und unterstützenden Analysen sind im nächsten Abschnitt zur Meta-Analyse beschrieben.

REGAIN

In der REGAIN Studie war der statistisch signifikante Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo ebenfalls zu beobachten (35,19% vs. 8,79%; RR = 4,00; 95% KI [2,94; 5,45]; p < 0,001).

Die Sensitivitätsanalyse zeigte hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage zu den jeweiligen Einzelmonaten konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse.

Die unterstützende Analyse zur Veränderung der monatlichen Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3 bekräftigte die Hauptanalyse.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und der unterstützenden Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Für die meta-analytisch zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien ergab sich in der ITT Population C zu Baseline eine mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Kopfschmerztag von 10,62 (3,25) im GMB 120-Arm und von 10,34 (2,99) im Placebo-Arm (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-70 zeigt die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag gemittelt über Monat 1-6 in der ITT Population C der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo			Inter- aktions- p-Wert ^b
	N _x	N _x	RR	OR	RD	
	Mittl. Anteil in %	Mittl. Anteil in %	[95% KI]	[95% KI]	[95% KI]	
	[95% KI]	[95% KI]	p-Wert ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^a	
Morbidität –Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6						
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse						
≥ 50% Reduktion	34 44,61 [37,81;51,61]	38 14,03 [10,04;19,27]	3,18 [2,21;4,57] <,001	4,93 [3,08;7,92] <,001	30,58 [22,25;38,90] <,001	0,260
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N _x : Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko.						
a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Studie bestimmt.						
b: Interaktions-p-Wert (zur Überprüfung der Heterogenität) wurde dem gruppierten Logit-Modell mit hinzugefügtem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Studie entnommen.						
Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten.						
Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.						

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) zeigte sich im GMB 120-Arm ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ als unter Placebo (44,61% vs. 14,03%; RR = 3,18; 95% KI [2,21; 4,57]; p < 0,001).

Der Interaktions-p-Wert zeigte, dass für das Ergebnis zur $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Die Sensitivitätsanalyse ergab für die $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage zu den jeweiligen Einzelmonaten ein konsistentes Ergebnis zur Hauptanalyse.

Das Ergebnis der unterstützenden Analyse zur Veränderung der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 bekräftigte die Hauptanalyse.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und der unterstützenden Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Meta-Analyse aus aggregierten Ergebnissen

Zusätzlich wurde aus den aggregierten Ergebnissen der EVOLVE-1 und -2 Studien ein Forest-Plot generiert und das Vorliegen von Heterogenität meta-analytisch mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten) (Abbildung 4-13).

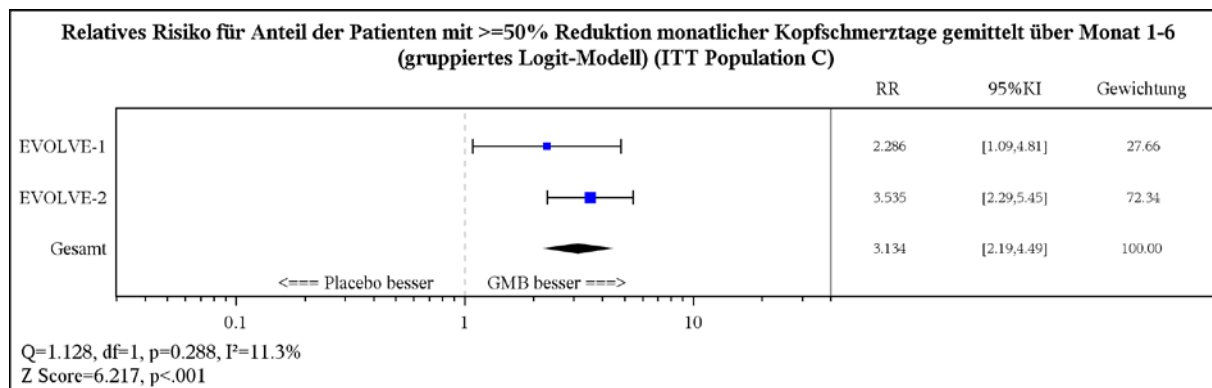


Abbildung 4-13: Forest-Plot für den Endpunkt $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.8 Monatliche mittelgradige bis schwere Kopfschmerztage – RCT

Tabelle 4-71: Operationalisierung von monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztagen

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	Kopfschmerzen wurden im ePRO Diary abgefragt, welche die Patienten täglich rückblickend auf den vorherigen Tag beantworteten. Im ePRO Diary sollten die Patienten die Schwere ihrer Kopfschmerzen mit 1 (leicht), 2 (mittelgradig) oder 3 (schwer) bewerten. Für die Definition des Kopfschmerztags, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-139. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten durchgeführt: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 Als Sensitivitätsanalyse wird der Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage jeweils zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 (logistische Regression; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Als unterstützende Analyse wird die Veränderung der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse und der unterstützenden Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2, zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4 und zur Meta-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.3.
EVOLVE-2	Für die Operationalisierung des Endpunkts, siehe EVOLVE-1. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-141.
REGAIN	Die Erhebung des Schweregrades der Kopfschmerzen und die Definition des Kopfschmerztags entsprechen der unter EVOLVE-1 dargestellten Beschreibung. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-143. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten durchgeführt: Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 Als Sensitivitätsanalyse wird der Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage jeweils zu Monat 1, 2 und 3 (Chi-Quadrat-Test) dargestellt. Als unterstützende Analyse wird die Veränderung der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline (MMRM) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse und der unterstützenden Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); ITT: Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen).	

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztagen 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. a: Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. Der Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN) war ein post-hoc definierter Endpunkt. Bei der unterstützenden Analyse Veränderung der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN), jeweils ggü. Baseline handelte es sich um einen im CSP der Studien präspezifizierten Endpunkt.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts basierend auf monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztagen als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für Endpunkte basierend auf monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztagen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-73: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen des Endpunkts basierend auf monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztagen

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
Compliance ePRO Diary	Anhang G-Tabelle 4-1	Anhang G-Tabelle 4-2	Anhang G-Tabelle 4-3	Anhang G-Tabelle 4-4
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G-Tabelle 4-69
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G-Tabelle 4-66	Anhang G-Tabelle 4-67	Anhang G-Tabelle 4-68	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-74	Tabelle 4-74	Tabelle 4-76	Tabelle 4-75
Sensitivitätsanalyse ^a	-	-	Anhang G-Tabelle 4-70	Anhang G-Tabelle 4-71
Unterstützende Analyse ^b	-	-	Anhang G-Tabelle 4-72	Anhang G-Tabelle 4-73
ePRO: electronic Patient Reported Outcome; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen). a: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage zu den jeweiligen Erhebungsmonaten. Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 (logistische Regression) und für die REGAIN Studie zu Monat 1, 2 und 3 (Chi-Quadrat-Test). b: Veränderung der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM): Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3.				

Die ePRO Diary Compliance lag in der ITT Population C aller drei Studien in jeweils beiden Behandlungsarmen und über alle Erhebungszeitpunkte bei ca. 80% oder höher.

In der ITT Population C der EVOLVE-1 Studie betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage zu Baseline 7,5 (3,86) im GMB 120-Arm und 5,7 (2,22) im Placebo-Arm, in der EVOLVE-2 Studie 7,4 (3,38) ggü. 7,0 (3,34) (Tabelle 4-18).

In der ITT Population C der REGAIN Studie lag diese im GMB 120-Arm bei 16,8 (5,98) und im Placebo-Arm bei 16,0 (5,12) (Tabelle 4-19).

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien in Tabelle 4-74 und für die REGAIN Studie in Tabelle 4-75 dargestellt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität - Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6					
EVOLVE-1					
$\geq 50\%$ Reduktion	7 47,62 [32,00;63,72]	10 18,33 [9,93;31,37]	2,60 [1,32;5,10] 0,009	4,05 [1,54;10,67] 0,008	29,29 [9,71;48,86] 0,006
EVOLVE-2					
$\geq 50\%$ Reduktion	27 64,20 [56,35;71,35]	28 22,02 [16,28;29,09]	2,91 [2,13;3,99] <,001	6,35 [3,86;10,44] <,001	42,17 [32,26;52,08] <,001
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit einem Term für Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität - Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3					
REGAIN					
$\geq 50\%$ Reduktion	36 43,52 [37,01;50,26]	110 12,42 [10,10;15,19]	3,50 [2,71;4,52] <,001	5,43 [3,80;7,77] <,001	31,09 [23,96;38,23] <,001
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit einem Term für Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

EVOLVE-1 und -2

In der ITT Population C der EVOLVE-1 und -2 Studien zeigte sich im GMB 120-Arm jeweils ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage als unter Placebo.

Die Ergebnisse der kombinierten EVOLVE-1 und -2 Studien einschließlich der zugehörigen Sensitivitäts- und unterstützenden Analysen sind im nächsten Abschnitt zur Meta-Analyse beschrieben.

REGAIN

In der REGAIN Studie (ITT Population C) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich der $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage (43,52% vs. 12,42%; RR = 3,50; 95% KI [2,71; 4,52]; $p < 0,001$).

Die Sensitivitätsanalyse zeigte zu den jeweiligen Einzelmonaten konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse.

Die unterstützende Analyse zur Veränderung der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 bekräftigte die Hauptanalyse.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und der unterstützenden Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Für die meta-analytisch zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien (ITT Population C) ergab sich zu Baseline eine mittlere Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztag von 7,4 (3,42) für den GMB 120-Arm und von 6,7 (3,11) für den Placebo-Arm (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-76 zeigt die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztag gemittelt über Monat 1-6 in der ITT Population C der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo			
Zielgröße - Endpunkt Studie	N _x	N _x	RR	OR	RD	Inter-
Operationa- lisierung	Mittl. Anteil in %	Mittl. Anteil in %	[95% KI]	[95% KI]	[95% KI]	aktions- p-Wert ^b
	[95% KI]	[95% KI]	p-Wert ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^a	
Morbidität - Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6						
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse						
≥ 50% Reduktion	34 60,86 [53,84;67,46]	38 20,84 [15,96;26,73]	2,92 [2,20;3,87] <,001	5,91 [3,82;9,13] <,001	40,02 [31,30;48,74] <,001	0,388
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N _x : Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko.						
a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Studie bestimmt.						
b: Interaktions-p-Wert (zur Überprüfung der Heterogenität) wurde dem gruppierten Logit-Modell mit hinzugefügtem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Studie entnommen.						
Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten.						
Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.						

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) zeigte sich im GMB 120-Arm ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ als unter Placebo (60,86% vs. 20,84%; RR = 2,92; [2,20; 3,87]; $p < 0,001$).

Der Interaktions-p-Wert zeigte, dass für das Ergebnis zur $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Die Sensitivitätsanalyse ergab für die $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage zu den jeweiligen Einzelmonaten ein konsistentes Ergebnis zur Hauptanalyse.

Das Ergebnis der unterstützenden Analyse zur Veränderung der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 bekräftigte die Hauptanalyse.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und der unterstützenden Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Meta-Analyse aus aggregierten Ergebnissen

Zusätzlich wurde aus den aggregierten Ergebnissen der EVOLVE-1 und -2 Studien ein Forest-Plot generiert und das Vorliegen von Heterogenität meta-analytisch mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten) (Abbildung 4-14).

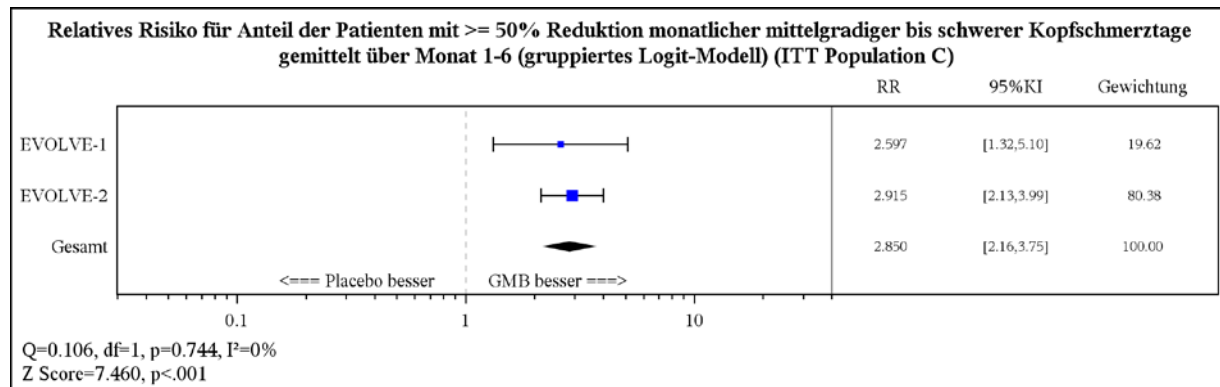


Abbildung 4-14: Forest-Plot für den Endpunkt $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.9 Patient Global Impression – Severity Score – RCT

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Patient Global Impression – Severity Scores

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	Mittels PGI-S Score gaben die Patienten zu Baseline und anschließend einmal monatlich (am Zentrum zu den Studienvisiten) eine Selbsteinschätzung des Schweregrades ihrer Erkrankung ab. Die PGI-S Skala ist unter Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-139. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANCOVA mit LOCF durchgeführt: • Veränderung des PGI-S Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline Als Sensitivitätsanalyse wird die Veränderung des PGI-S Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2, zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4 und zur Meta-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.3.
EVOLVE-2	Für die Operationalisierung des Endpunkts, siehe EVOLVE-1. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-141.
REGAIN	Die Erhebung des PGI-S Scores entspricht der unter EVOLVE-1 dargestellten Beschreibung. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-143. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANCOVA mit LOCF durchgeführt: • Veränderung des PGI-S Scores zu Monat 3 ggü. Baseline Als Sensitivitätsanalyse wird die Veränderung des PGI-S Scores zu Monat 3 ggü. Baseline (MMRM) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); PGI-S: Patient Global Impression of Severity.	

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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf dem Patient Global Impression – Severity Score 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. a: Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. Die Veränderung des Patient Global Impression – Severity Scores gemittelt über Monat 4-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. zu Monat 3 (REGAIN) ggü. Baseline war ein in den CSP der Studien präspezifizierter Endpunkt.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts basierend auf dem PGI-S Score als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt basierend auf dem Patient Global Impression – Severity Score für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-79: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen des Endpunkts basierend auf Patient Global Impression – Severity Score

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
Vollständigkeit PGI-S Fragebogen	Anhang G- Tabelle 4-74	Anhang G- Tabelle 4-75	Anhang G- Tabelle 4-76	Anhang G- Tabelle 4-77
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G- Tabelle 4-81
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G- Tabelle 4-78	Anhang G- Tabelle 4-79	Anhang G- Tabelle 4-80	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-80	Tabelle 4-80	Tabelle 4-82	Tabelle 4-81
Sensitivitätsanalyse ^a	-	-	Anhang G- Tabelle 4-82	Anhang G- Tabelle 4-83
IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); PGI-S: Patient Global Impression of Severity. a: Veränderung des PGI-S Scores (MMRM): Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse gemittelt über Monat 4-6 und für die REGAIN Studie zu Monat 3.				

In den kombinierten EVOLVE-1/-2 Studien und in der REGAIN Studie betrug die Vollständigkeit des PGI-S über die Erhebungszeitpunkte in jeweils beiden Behandlungsarmen durchgehend über ca. 75%.

In der ITT Population C der EVOLVE-1 Studie betrug der mittlere (SD) PGI-S Score zu Baseline 4,71 (1,38) im GMB 120-Arm und 5,00 (0,82) im Placebo-Arm, in der EVOLVE-2 Studie 4,11 (1,40) ggü. 4,85 (0,97) (Tabelle 4-18).

In der ITT Population C der REGAIN Studie lag dieser im GMB 120-Arm bei 4,97 (1,11) und im Placebo-Arm bei 5,00 (1,22) (Tabelle 4-19).

Die Ergebnisse für die Veränderung des PGI-S Scores gemittelt über Monat 4-6 sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien in Tabelle 4-80 und zu Monat 3 für die REGAIN Studie in Tabelle 4-81 dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Veränderung des Patient Global Impression – Severity (PGI-S) Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung des Patient Global Impression - Severity (PGI-S) Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline			
EVOLVE-1			
Mittlere Veränderung ^a	7 -1,45 (0,43)	10 -0,75 (0,36)	-0,69 [-1,89;0,51] 0,238 -0,58 [-1,52;0,36]
EVOLVE-2			
Mittlere Veränderung ^a	27 -1,03 (0,21)	26 -0,81 (0,22)	-0,22 [-0,85;0,41] 0,482 -0,20 [-0,73;0,34]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Veränderung des Patient Global Impression – Severity (PGI-S) Scores zu Monat 3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung des Patient Global Impression - Severity (PGI-S) Scores zu Monat 3 ggü. Baseline			
REGAIN			
Veränderung ^a	34 -0,57 (0,21)	103 -0,49 (0,12)	-0,07 [-0,55;0,41] 0,766 -0,06 [-0,44;0,33]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

EVOLVE-1 und -2

In der ITT Population C der EVOLVE-1 und -2 Studien zeigten sich für die mittlere Veränderung des PGI-S Scores jeweils keine relevanten Behandlungsarm-Unterschiede.

Die Ergebnisse der kombinierten EVOLVE-1 und -2 Studien einschließlich der zugehörigen Sensitivitätsanalyse sind im nächsten Abschnitt zur Meta-Analyse beschrieben.

REGAIN

In der ITT Population C der REGAIN Studie betrug die mittlere (SE) Veränderung des PGI-S Scores zu Monat 3 im GMB-Arm -0,57 (0,21) und im Placebo-Arm -0,49 (0,12) und war damit zwischen den Armen relativ ähnlich (Differenz Δ = -0,07; 95% KI [-0,55; 0,41]; p = 0,766).

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse war konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse (Anhang 4-G).

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.

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Für die meta-analytisch zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien ergab sich zu Baseline ein mittlerer (SD) PGI-S Score von 4,24 (1,39) im GMB 120-Arm und von 4,89 (0,92) im Placebo-Arm (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-82 zeigt die Ergebnisse für die Veränderung des PGI-S Scores gemittelt über Monat 4-6 in der ITT Population C der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Veränderung des Patient Global Impression – Severity (PGI-S) Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo	Inter- aktions- p-Wert ^b
	N _x	N _x	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert	
	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)	Hedges' g [95% KI]	
Morbidität - Veränderung des Patient Global Impression - Severity (PGI-S) Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline				
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse				
Mittlere Veränderung ^a	34 -1,15 (0,21)	36 -0,79 (0,20)	-0,36 [-0,91;0,19] 0,193 -0,29 [-0,76;0,17]	0,657
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individuallaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N _x : Anzahl der Patienten in der Analyse; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SE: Standard Error (Standardfehler).				
a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Studie, Behandlung und Baseline-Wert als Covariate bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen.				
b: Interaktions-p-Wert (zur Überprüfung der Heterogenität) wurde dem ANCOVA Modell mit hinzugefügtem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Studie entnommen.				
Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.				

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) war die mittlere (SE) Veränderung des PGI-S Scores über Monat 4-6 im GMB 120-Arm statistisch nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zum Placebo-Arm (-1,15 [0,21] vs. -0,79 [0,20]; Differenz Δ = -0,36 (95% KI [-0,91; 0,19]; p = 0,193). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,29; 95% KI [-0,76; 0,17].

Der Interaktions-p-Wert zeigte, dass für das Ergebnis zur Veränderung des PGI-S Scores keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse war konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse (Anhang 4-G).

Meta-Analyse aus aggregierten Ergebnissen

Zusätzlich wurde aus den aggregierten Ergebnissen der EVOLVE-1 und -2 Studien ein Forest-Plot generiert und das Vorliegen von Heterogenität meta-analytisch mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten) (Abbildung 4-15).

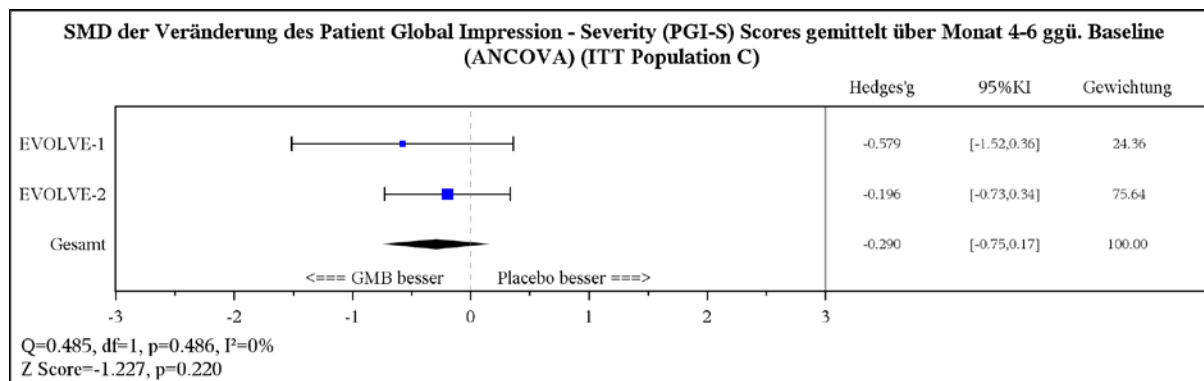


Abbildung 4-15: Forest-Plot für den Endpunkt Veränderung des PGI-S Scores der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.10 Patient Global Impression – Improvement Score – RCT

Tabelle 4-83: Operationalisierung des Patient Global Impression – Improvement Scores

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	Mittels PGI-I Score gaben die Patienten einmal monatlich (am Zentrum zu den Studienvisiten) eine Selbsteinschätzung der Veränderung der Migräne seit Beginn der Gabe der Prüfintervention ab. Die PGI-I Skala ist unter Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-139. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANOVA mit LOCF durchgeführt: PGI-I Score gemittelt über Monat 1-6 Als Sensitivitätsanalyse wird der PGI-I Score gemittelt über Monat 1-6 (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2, zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4 und zur Meta-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.3.
EVOLVE-2	Für die Operationalisierung des Endpunkts, siehe EVOLVE-1. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-141.
REGAIN	Die Erhebung des PGI-I Scores entspricht der unter EVOLVE-1 dargestellten Beschreibung. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-143. Die statistische Auswertung des folgenden Endpunkts zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels ANOVA mit LOCF durchgeführt: PGI-I Score gemittelt über Monat 1-3 Als Sensitivitätsanalyse wird der PGI-I Score gemittelt über Monat 1-3 (MMRM) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu der Hauptanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu der Sensitivitätsanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ANOVA: Analysis of Variance (Varianzanalyse); IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); PGI-I: Patient Global Impression of Improvement.	

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 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf dem Patient Global Impression – Improvement Score 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. a: Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. Der Patient Global Impression – Improvement Score gemittelt über Monat 1-6 (EVOLVE-1 und -2) bzw. gemittelt über Monat 1-3 (REGAIN) war ein in den CSP der Studien präspezifizierter Endpunkt.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts basierend auf dem PGI-I Score als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt basierend auf dem Patient Global Impression – Improvement Score für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-85: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen des Endpunkts basierend auf Patient Global Impression – Improvement Score

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
Vollständigkeit PGI-I Fragebogen	Anhang G-Tabelle 4-84	Anhang G-Tabelle 4-85	Anhang G-Tabelle 4-86	Anhang G-Tabelle 4-87
Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G-Tabelle 4-91
Monat 6-Wert	Anhang G-Tabelle 4-88	Anhang G-Tabelle 4-89	Anhang G-Tabelle 4-90	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-86	Tabelle 4-86	Tabelle 4-88	Tabelle 4-87
Sensitivitätsanalyse ^a	-	-	Anhang G-Tabelle 4-92	Anhang G-Tabelle 4-93
IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); PGI-I: Patient Global Impression of Improvement. a: PGI-I Score gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM): Für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3.				

In den kombinierten EVOLVE-1/-2 Studien und in der REGAIN Studie betrug die Vollständigkeit des PGI-I über die Erhebungszeitpunkte in jeweils beiden Behandlungsarmen durchgehend über ca. 75%.

Die Ergebnisse des PGI-I Scores gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien in Tabelle 4-86 und für die REGAIN Studie in Tabelle 4-87 dargestellt.

Tabelle 4-86: Ergebnisse des Patient Global Impression – Improvement (PGI-I) Scores gemittelt über Monat 1-6 in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Patient Global Impression - Improvement (PGI-I) Score gemittelt über Monat 1-6			
EVOLVE-1			
Mittlerer Score ^a	7 2,55 (0,35)	10 3,48 (0,30)	-0,94 [-1,92;0,05] 0,061 -0,95 [-1,92;0,02]
EVOLVE-2			
Mittlerer Score ^a	27 2,24 (0,19)	28 3,69 (0,19)	-1,45 [-1,99;-0,91] <,001 -1,44 [-2,02;-0,85]
ANOVA: Analysis of Variance (Varianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; LOCF: Last Observation Carried Forward; N_x: Anzahl der Patienten mit Werten; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANOVA mit einem Term für Behandlung bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

Tabelle 4-87: Ergebnisse des Patient Global Impression – Improvement (PGI-I) Scores gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Patient Global Impression - Improvement (PGI-I) Score gemittelt über Monat 1-3			
REGAIN			
Mittlerer Score ^a	35 2,92 (0,15)	107 3,62 (0,09)	-0,69 [-1,03;-0,35] <,001 -0,78 [-1,17;-0,39]
ANOVA: Analysis of Variance (Varianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; LOCF: Last Observation Carried Forward; N _x : Anzahl der Patienten mit Werten; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANOVA mit einem Term für Behandlung bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

EVOLVE-1 und -2

In der ITT Population C der EVOLVE-1 und -2 Studien war der mittlere PGI-I Score unter Galcanezumab jeweils niedriger als unter Placebo. In der im Vergleich zur EVOLVE-1 Studie größeren ITT Population C der EVOLVE-2 Studie erreichte der Behandlungsarm-Unterschied statistische Signifikanz.

Die Ergebnisse der kombinierten EVOLVE-1 und -2 Studien einschließlich der zugehörigen Sensitivitätsanalyse sind im nächsten Abschnitt zur Meta-Analyse beschrieben.

REGAIN

In der ITT Population C der REGAIN Studie betrug der mittlere (SE) PGI-I Score über Monat 1-3 2,92 (0,15) im GMB 120-Arm und 3,62 (0,09) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz Δ = -0,69; 95% KI [-1,03; -0,35]; p < 0,001). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,78; 95% KI [-1,17; -0,39]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse war konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse (Anhang 4-G).

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.

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Tabelle 4-88 zeigt die Ergebnisse des PGI-I Scores gemittelt über Monat 1-6 in der ITT Population C der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-88: Ergebnisse des PGI-I Scores gemittelt über Monat 1-6 in RCT EVOLVE-1/-2 (IPD-Meta-Analyse) bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo	
Zielgröße - Endpunkt Studie	N _x	N _x	Δ LS Mean [95% KI]	Inter-aktions-p-Wert ^b
Operationa-lisierung	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)	p-Wert	
			Hedges' g [95% KI]	
Morbidity - Patient Global Impression - Improvement (PGI-I) Score averaged over Month 1-6				
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analysis				
Mittlerer Score ^a	34 2,31 (0,19)	38 3,64 (0,17)	-1,33 [-1,79;-0,87] <,001 -1,23 [-1,73;-0,73]	0,355
ANOVA: Analysis of Variance (Varianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N _x : Anzahl der Patienten mit Werten; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; SE: Standard Error (Standardfehler).				
a: LS Mean and p-value, as well as SE and KI were determined by ANOVA with terms for study and treatment. Δ LS Mean corresponds to the LS Mean difference between the treatment arms.				
b: Interaction-p-value (for testing of heterogeneity) was determined by ANOVA model with added interaction term between treatment and study.				
Meta-Analysis on basis of patient-individual data.				
Patients with missing values were imputed by LOCF.				

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) betrug der mittlere (SE) PGI-I Score über Monat 1-6 2,31 (0,19) im GMB 120-Arm und 3,64 (0,17) im Placebo-Arm; der Behandlungsarm-Unterschied war zugunsten von Galcanezumab statistisch signifikant (Differenz $\Delta = -1,33$; 95% KI [-1,79; -0,87]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -1,23; 95% KI [-1,73; -0,73]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte.

Der Interaktions-p-Wert zeigte, dass für das Ergebnis des PGI-I Scores keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse war konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse (Anhang 4-G).

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Zusätzlich wurde aus den aggregierten Ergebnissen der EVOLVE-1 und -2 Studien ein Forest-Plot generiert und das Vorliegen von Heterogenität meta-analytisch mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten) (Abbildung 4-16).

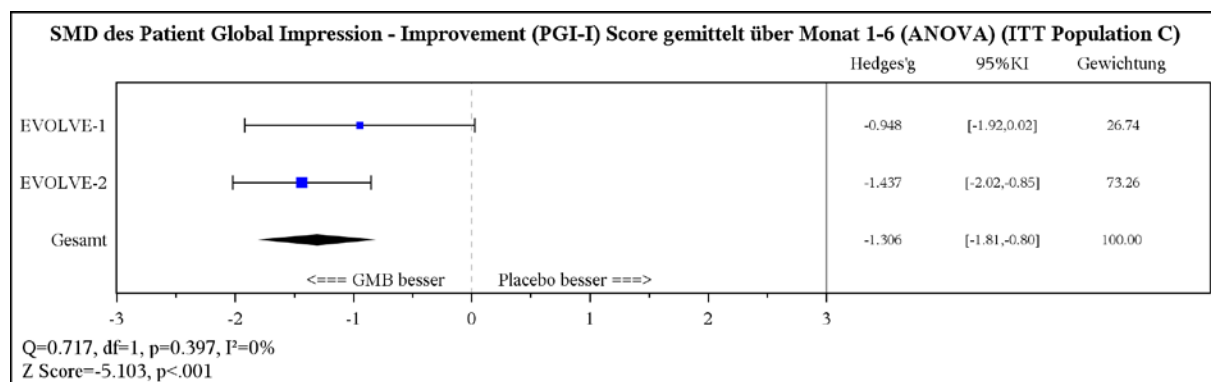


Abbildung 4-16: Forest-Plot für den Endpunkt PGI-I Score der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire – RCT

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Migraine-Specific Quality of Life Questionnaires

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	Die Patienten machten zu Baseline und anschließend einmal monatlich Angaben zu den Items der drei Domänen des MSQ: • Role Function-Restrictive Domain. • Role Function-Preventive Domain. • Emotional Function Domain. Der MSQ ist unter Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-139. Die statistische Auswertung der folgenden Endpunkte zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten durchgeführt: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 25,0$ gemittelt über Monat 4-6 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ gemittelt über Monat 4-6 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ gemittelt über Monat 4-6 Als Sensitivitätsanalysen werden die Anteile der Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores (MID $\geq 5,0$), des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores (MID $\geq 5,0$) und des MSQ Emotional Function Domain Scores (MID $\geq 10,6$), jeweils gemittelt über Monat 4-6 (Logit-Modell), sowie die Anteile der Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores (MID $\geq 25,0$), des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores (MID $\geq 8,3$) und des MSQ Emotional Function Domain Scores (MID $\geq 12,2$) jeweils zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 (Chi-Quadrat-Test) dargestellt. Als unterstützende Analysen werden die Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores, des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores, des MSQ Emotional Function Domain Scores und des MSQ Total Scores gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline (MMRM) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen und unterstützenden Analysen, siehe Abschnitt 4.2.5.2, zu den Sensitivitätsanalysen, siehe Abschnitt 4.2.5.4 und zur Meta-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.3.
EVOLVE-2	Für die Operationalisierung der Endpunkte, siehe EVOLVE-1. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-141.
REGAIN	Die Erhebung des MSQ entspricht der unter EVOLVE-1 dargestellten Beschreibung. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-143. Die statistische Auswertung der folgenden Endpunkte zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels logistischer Regression ggü. Baseline durchgeführt: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 17,14$ zu Monat 3 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ zu Monat 3 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der MSQ Emotional Function Domain um eine MID $\geq 12,2$ zu Monat 3 Als Sensitivitätsanalysen werden die Anteile der Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores (MID $\geq 5,0$), des MSQ Role Function-Preventive

Studie	Operationalisierung
	Domain Scores (MID $\geq 5,0$) und des MSQ Emotional Function Domain Scores (MID $\geq 10,6$), jeweils zu Monat 3 (logistische Regression), sowie die Anteile der Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores (MID $\geq 17,14$), des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores (MID $\geq 8,3$) und des MSQ Emotional Function Domain Scores (MID $\geq 12,2$) jeweils zu Monat 1, 2 und 3 (Chi-Quadrat-Test) dargestellt. Als unterstützende Analysen werden die Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores, des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores, des MSQ Emotional Function Domain Scores und des MSQ Total Scores gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline (MMRM) dargestellt. Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen und unterstützenden Analysen, siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen, siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen).	

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 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte basierend auf dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. a: Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. Die Anteile der Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ und einer Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ waren in den CSP der Studien präspezifizierte Endpunkte. Die Anteile der Patienten in der EVOLVE-1 und-2 Studie sowie in der REGAIN Studie mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 25,0$ bzw. 17,14 waren post-hoc definierte Endpunkte, die nach Genehmigung der jeweiligen CSP in den SAP (Version 4) aufgenommen und in den CSR berichtet wurden.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial der Endpunkte basierend auf dem MSQ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für Endpunkte basierend auf dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-91: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen von Endpunkten basierend auf dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
Vollständigkeit MSQ	Anhang G-Tabelle 4-94	Anhang G-Tabelle 4-95	Anhang G-Tabelle 4-96	Anhang G-Tabelle 4-97
MSQ Role Function-Restrictive Domain				
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G-Tabelle 4-101
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G-Tabelle 4-98	Anhang G-Tabelle 4-99	Anhang G-Tabelle 4-100	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-92	Tabelle 4-92	Tabelle 4-94	Tabelle 4-93
Sensitivitätsanalyse ^a	Anhang G-Tabelle 4-105	Anhang G-Tabelle 4-106	-	Anhang G-Tabelle 4-107
Sensitivitätsanalyse ^b	Anhang G-Tabelle 4-102	Anhang G-Tabelle 4-103	-	Anhang G-Tabelle 4-104
Unterstützende Analyse ^c	Anhang G-Tabelle 4-108	Anhang G-Tabelle 4-109	-	Anhang G-Tabelle 4-110

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
MSQ Role Function-Preventive Domain				
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G- Tabelle 4-114
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G- Tabelle 4-111	Anhang G- Tabelle 4-112	Anhang G- Tabelle 4-113	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-92	Tabelle 4-92	Tabelle 4-94	Tabelle 4-93
Sensitivitätsanalyse ^d	Anhang G- Tabelle 4-118	Anhang G- Tabelle 4-119	-	Anhang G- Tabelle 4-120
Sensitivitätsanalyse ^e	Anhang G- Tabelle 4-115	Anhang G- Tabelle 4-116	-	Anhang G- Tabelle 4-117
Unterstützende Analyse ^f	Anhang G- Tabelle 4-121	Anhang G- Tabelle 4-122	-	Anhang G- Tabelle 4-123
MSQ Emotional Function Domain				
Baseline-Wert und Monat 3-Wert	-	-	-	Anhang G- Tabelle 4-127
Baseline-Wert und Monat 6-Wert	Anhang G- Tabelle 4-124	Anhang G- Tabelle 4-125	Anhang G- Tabelle 4-126	-
Hauptanalyse	Tabelle 4-92	Tabelle 4-92	Tabelle 4-94	Tabelle 4-93
Sensitivitätsanalyse ^g	Anhang G- Tabelle 4-131	Anhang G- Tabelle 4-132	-	Anhang G- Tabelle 4-133
Sensitivitätsanalyse ^h	Anhang G- Tabelle 4-128	Anhang G- Tabelle 4-129	-	Anhang G- Tabelle 4-130
Unterstützende Analyse ⁱ	Anhang G- Tabelle 4-134	Anhang G- Tabelle 4-135	-	Anhang G- Tabelle 4-136
MSQ Total Score				
Unterstützende Analyse ^j	Anhang G- Tabelle 4-137	Anhang G- Tabelle 4-138	-	Anhang G- Tabelle 4-139
IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen). a: Anteil der Patienten mit Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 25,0$ (EVOLVE-1 und -2) bzw. $\geq 17,14$ (REGAIN) zu den jeweiligen Einzelmonaten (Chi-Quadrat-Test); Für die EVOLVE-1 und -2 Studien zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 und für die REGAIN Studie zu Monat 1, 2 und 3. b: Anteil der Patienten mit Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$; Für die EVOLVE-1 und -2 Studien gemittelt über Monat 4-6 (Logit-Modell) und für die REGAIN Studie zu Monat 3 (logistische Regression). c: Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM); Für die EVOLVE-1 und -2 Studien gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3.				

Studie/ Analyse	EVOLVE-1	EVOLVE-2	EVOLVE-1/-2 IPD-Meta- Analyse	REGAIN
d: Anteil der Patienten mit Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ zu den jeweiligen Einzelmonaten (Chi-Quadrat-Test): Für die EVOLVE-1 und -2 Studien zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 und für die REGAIN Studie zu Monat 1, 2 und 3. e: Anteil der Patienten mit Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$: Für die EVOLVE-1 und -2 Studien gemittelt über Monat 4-6 (Logit-Modell) und für die REGAIN Studie zu Monat 3 (logistische Regression). f: Veränderung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM): Für die EVOLVE-1 und -2 Studien gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3. g: Anteil der Patienten mit Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ zu den jeweiligen Einzelmonaten (Chi-Quadrat-Test): Für die EVOLVE-1 und -2 Studien zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 und für die REGAIN Studie zu Monat 1, 2 und 3. h: Anteil der Patienten mit Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 10,6$: Für die EVOLVE-1 und -2 Studien gemittelt über Monat 4-6 (Logit-Modell) und für die REGAIN Studie zu Monat 3 (logistische Regression). i: Veränderung des MSQ Emotional Function Domain Scores gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM): Für die EVOLVE-1 und -2 Studien gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3. j: Veränderung des MSQ Total Scores gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode (MMRM): Für die EVOLVE-1 und -2 Studien gemittelt über Monat 1-6 und für die REGAIN Studie gemittelt über Monat 1-3.				

In den kombinierten EVOLVE-1/-2 Studien und in der REGAIN Studie betrug die Vollständigkeit des MSQ über die Erhebungszeitpunkte in jeweils beiden Behandlungsarmen durchgehend über ca. 75%.

In der ITT Population C der EVOLVE-1 Studie betrug der mittlere (SD) MSQ Total Score zu Baseline 51,22 (28,00) im GMB 120-Arm und 55,71 (14,36) im Placebo-Arm, in der EVOLVE-2 Studie 61,38 (12,73) ggü. 57,36 (10,88) (Tabelle 4-18).

In der ITT Population C der REGAIN Studie lag dieser im GMB 120-Arm bei 45,50 (18,81) und im Placebo-Arm bei 44,53 (18,43) (Tabelle 4-19).

Die Scores in der Role Function-Restrictive, der Role Function-Preventive und der Emotional Function Domain des MSQ, berichtet in Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19, waren zu Baseline zwischen den Behandlungsarmen der Studien ausgeglichen.

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in den Domänen des MSQ sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien gemittelt über Monat 4-6 in Tabelle 4-92 und für die REGAIN Studie zu Monat 3 in Tabelle 4-93 dargestellt.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in einer Domäne des MSQ gemittelt über Monat 4-6 in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score gemittelt über Monat 4-6					
EVOLVE-1					
MID ≥ 25,0	7 28,57 [12,50;52,83]	10 30,00 [15,49;50,05]	0,95 [0,37;2,45] 0,914	0,93 [0,25;3,55] 0,914	-1,43 [-28,99;26,13] 0,913
EVOLVE-2					
MID ≥ 25,0	27 58,02 [46,80;68,48]	26 20,51 [12,81;31,18]	2,83 [1,74;4,60] <,001	5,36 [2,60;11,03] <,001	37,51 [23,18;51,85] <,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score gemittelt über Monat 4-6					
EVOLVE-1					
MID ≥ 8,3	7 47,62 [26,37;69,76]	10 46,67 [28,63;65,62]	1,02 [0,54;1,94] 0,947	1,04 [0,31;3,50] 0,947	0,95 [-29,32;31,23] 0,947
EVOLVE-2					
MID ≥ 8,3	27 70,37 [59,30;79,47]	26 50,00 [38,83;61,17]	1,41 [1,07;1,84] 0,014	2,37 [1,22;4,63] 0,012	20,37 [5,11;35,63] 0,010
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung im MSQ Emotional Function Domain Score gemittelt über Monat 4-6					
EVOLVE-1					
MID ≥ 12,2	7 42,86 [22,66;65,75]	10 40,00 [23,15;59,60]	1,07 [0,52;2,20] 0,840	1,13 [0,33;3,85] 0,841	2,86 [-27,03;32,74] 0,841

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N_x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N_x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
EVOLVE-2					
MID ≥ 12,2	27 56,79 [45,59;67,34]	26 50,00 [38,83;61,17]	1,14 [0,84;1,53] 0,397	1,31 [0,69;2,49] 0,395	6,79 [-9,06;22,64] 0,394
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); LOCF: Last Observation Carried Forward; MID: Minimal Important Difference; Mittl.: mittlerer; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit einem Term für Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in einer Domäne des MSQ zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Operationa- lisierung	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score zu Monat 3					
REGAIN					
MID ≥ 17,14	34 55,88 [39,01;71,49]	103 41,75 [32,56;51,55]	1,34 [0,92;1,96] 0,131	1,77 [0,80;3,89] 0,156	14,13 [-5,25;33,52] 0,152
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score zu Monat 3					
REGAIN					
MID ≥ 8,3	34 64,71 [47,41;78,85]	103 46,60 [37,13;56,33]	1,39 [1,00;1,92] 0,048	2,10 [0,93;4,72] 0,072	18,10 [-0,80;37,00] 0,060
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Verbesserung im MSQ Emotional Function Domain Score zu Monat 3					
REGAIN					
MID ≥ 12,2	34 64,71 [47,41;78,85]	103 50,49 [40,85;60,09]	1,28 [0,93;1,76] 0,123	1,80 [0,80;4,04] 0,154	14,22 [-4,69;33,13] 0,139
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); LOCF: Last Observation Carried Forward; MID: Minimal Important Difference; Mittl.: mittlerer; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einer logistischen Regression mit einem Term für Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

EVOLVE-1 und -2

In der EVOLVE-1 Studie (ITT Population C) wurde für keine der untersuchten MSQ Domänen ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Da die ITT Population C der EVOLVE-1 Studie einen sehr geringen Stichprobenumfang umfasste (GMB 120 vs. Placebo: 7 vs. 10 Patienten) und die Endpunkte basierend auf dem MSQ in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität weiche Endpunkte mit generell hoher interindividueller Variabilität darstellen, waren die Ergebnisse aus der EVOLVE-1 Studie nicht aussagekräftig.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der EVOLVE-2 Studie detailliert beschrieben, da die ITT Population C dieser Studie einen größeren Stichprobenumfang (GMB 120 vs. Placebo: 27 vs. 28 Patienten) aufweist und somit validere Ergebnisse liefert.

In der ITT Population C der EVOLVE-2 Studie zeigte sich über Monat 4-6 unter Galcanezumab im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores ($MID \geq 25,0$: 58,02% vs. 20,51%; $RR = 2,83$; 95% KI [1,74; 4,60]; $p < 0,001$).

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo wurde ebenfalls hinsichtlich der Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores festgestellt ($MID \geq 8,3$: 70,37% vs. 50,00%; $RR = 1,41$; 95% KI [1,07; 1,84]; $p = 0,014$).

Hinsichtlich der Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores zeigte sich nur ein marginaler Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($MID \geq 12,2$: 56,79% vs. 50,00%; $RR = 1,14$; 95% KI [0,84; 1,53]; $p = 0,397$).

Die Ergebnisse der unten aufgeführten Sensitivitätsanalysen in der ITT Population C der EVOLVE-2 Studie waren konsistent zu denjenigen der Hauptanalyse, welche einen Vorteil zugunsten von Galcanezumab hinsichtlich der Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores und Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores ergab:

- Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine $MID \geq 25,0$ zu den Einzelmonaten (bereits zu Monat 1 zeigte Galcanezumab einen statistisch signifikanten Vorteil ggü. Placebo)
- Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine $MID \geq 5,0$ gemittelt über Monat 4-6
- Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine $MID \geq 8,3$ zu den Einzelmonaten
- Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine $MID \geq 5,0$ gemittelt über Monat 4-6

Zusammenfassend unterstrichen die Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse aus der Hauptanalyse.

Die unterstützenden Analysen der Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores, des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores, des MSQ Emotional Function Domain Scores und des MSQ Total Scores gemittelt über Monat 1-6 bekräftigten die Ergebnisse der entsprechenden Hauptanalyse.

Die Ergebnisse zur Meta-Analyse der EVOLVE-1 und -2 Studien werden im nächsten Abschnitt beschrieben, waren aber aufgrund der für diese Analysen festgestellten Heterogenität nicht zur Interpretation des Vergleichs zwischen Galcanezumab und Placebo geeignet.

REGAIN

In der ITT Population C der REGAIN Studie zeigte sich unter Galcanezumab ein numerisch größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores (MID $\geq 17,14$: 55,88% vs. 41,75%; RR = 1,34; 95% KI [0,92; 1,96]; p = 0,131).

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo ergab sich für die Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores (MID $\geq 8,3$: 64,71% vs. 46,60%; RR = 1,39; 95% KI [1,00; 1,92]; p = 0,048).

Bezüglich der Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores zeigte sich ein numerischer Vorteil für Galcanezumab im Vergleich zu Placebo (MID $\geq 12,2$: 64,71% vs. 50,49%; RR = 1,28; 95% KI [0,93; 1,76]; p = 0,123).

Die Ergebnisse folgender Sensitivitätsanalysen waren konsistent zu derjenigen der Hauptanalyse, welche einen signifikanten Vorteil zugunsten von Galcanezumab hinsichtlich der Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores anzeigt:

- Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ zu den Einzelmonaten
- Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ zu Monat 3

Zusammenfassend wurde durch die Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse aus den Hauptanalysen unterstrichen.

Die unterstützenden Analysen zur Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores, zur Veränderung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores, zur Veränderung des MSQ Emotional Function Domain Scores und zur Veränderung des MSQ Total Scores gemittelt über Monat 1-3 zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil von Galcanezumab und bekräftigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und der unterstützenden Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Für die meta-analytisch zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien ergab sich zu Baseline ein mittlerer (SD) MSQ Total Score von 59,29 (16,96) im GMB 120-Arm und von 56,90 (11,75) im Placebo-Arm (Tabelle 4-18).

Die Scores in den einzelnen Domänen des MSQ sind in Tabelle 4-18 berichtet.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in einer Domäne des MSQ gemittelt über Monat 4-6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo			
Zielgröße - Endpunkt Studie	N _x	N _x	RR	OR	RD	Inter-
Operationa- lisierung	Mittl. Anteil in %	Mittl. Anteil in %	[95% KI]	[95% KI]	[95% KI]	aktions- p-Wert ^b
	[95% KI]	[95% KI]	p-Wert ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^a	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score gemittelt über Monat 4-6						
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse						
MID ≥ 25,0	34 51,96 [42,11;61,66]	36 23,02 [15,92;32,08]	2,26 [1,51;3,37] <,001	3,62 [1,97;6,63] <,001	28,94 [16,15;41,73] <,001	0,018
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score gemittelt über Monat 4-6						
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse						
MID ≥ 8,3	34 65,81 [55,88;74,52]	36 49,04 [39,54;58,62]	1,34 [1,05;1,71] 0,019	2,00 [1,13;3,54] 0,018	16,77 [3,27;30,26] 0,016	0,215
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung im MSQ Emotional Function Domain Score gemittelt über Monat 4-6						
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse						
MID ≥ 12,2	34 53,94 [44,02;63,55]	36 47,17 [37,75;56,80]	1,14 [0,87;1,50] 0,334	1,31 [0,75;2,28] 0,333	6,76 [-7,05;20,58] 0,332	0,814
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); LOCF: Last Observation Carried Forward; MID: Minimal Important Difference; Mittl.: mittlerer; N _x : Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko.						
a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Studie bestimmt.						
b: Interaktions-p-Wert (zur Überprüfung der Heterogenität) wurde dem gruppierten Logit-Modell mit hinzugefügtem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Studie entnommen.						
Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten.						
Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.						

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) zeigte sich für die Auswertung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores und zudem für die Sensitivitätsanalysen mit alternativen MID (siehe Tabelle 4-95) eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien. Daher wurde für den Vergleich zwischen Galcanezumab und Placebo hinsichtlich der Auswertung aller Domänen des MSQ auf die Ergebnisse der Einzelstudien zurückgegriffen. Da die ITT Population C der EVOLVE-1 Studie einen geringeren Stichprobenumfang (GMB 120 vs. Placebo: 7 vs. 10 Patienten) umfasste, werden die MSQ-basierten Endpunkte im Detail für die EVOLVE-2 Studie (ITT Population C, GMB 120 vs. Placebo: 27 vs. 28 Patienten) beschrieben.

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MSQ gemittelt über Monat 4-6 mit alternativer MID in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße – Endpunkt Studie	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo			Interaktions-p-Wert ^b
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a	
Operationalisierung						
Verbesserung in der MSQ Role Function-Restrictive Domain um eine MID $\geq$ 5,0 gemittelt über Monat 4-6						
Mittlerer Anteil der Patienten	34 75,73 [66,26; 83,22]	36 60,32 [50,57; 69,30]	1,26 [1,04; 1,52] 0,021	2,05 [1,12; 3,77] 0,021	15,42 [2,70; 28,14] 0,018	0,009
Verbesserung in der MSQ Role Function-Preventive Domain um eine MID $\geq$ 5,0 gemittelt über Monat 4-6						
Mittlerer Anteil der Patienten	34 73,53 [63,96; 81,30]	36 66,67 [57,10; 75,04]	1,10 [0,92; 1,32] 0,282	1,39 [0,76; 2,54] 0,283	6,86 [-5,71; 19,43] 0,280	0,012
Verbesserung in der MSQ Emotional Function Domain um eine MID $\geq$ 10,6 gemittelt über Monat 4-6						
Mittlerer Anteil der Patienten	34 53,94 [44,02; 63,55]	36 47,17 [37,75; 56,80]	1,14 [0,87; 1,50] 0,334	1,31 [0,75; 2,28] 0,333	6,76 [-7,05; 20,58] 0,332	0,814
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MID: Minimal Important Difference; Mittl.: mittlerer; N _x : Anzahl der Patienten mit Werten; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Studie bestimmt. b: Interaktions-p-Wert (zur Überprüfung der Heterogenität) wurde dem gruppierten Logit-Modell mit hinzugefügtem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Studie entnommen. Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.						

Meta-Analyse aus aggregierten Ergebnissen

Zusätzlich wurden aus den aggregierten Ergebnissen der EVOLVE-1 und -2 Studien Forest-Plots generiert und das Vorliegen von Heterogenität meta-analytisch mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten) (Abbildung 4-17, Abbildung 4-18, Abbildung 4-19).

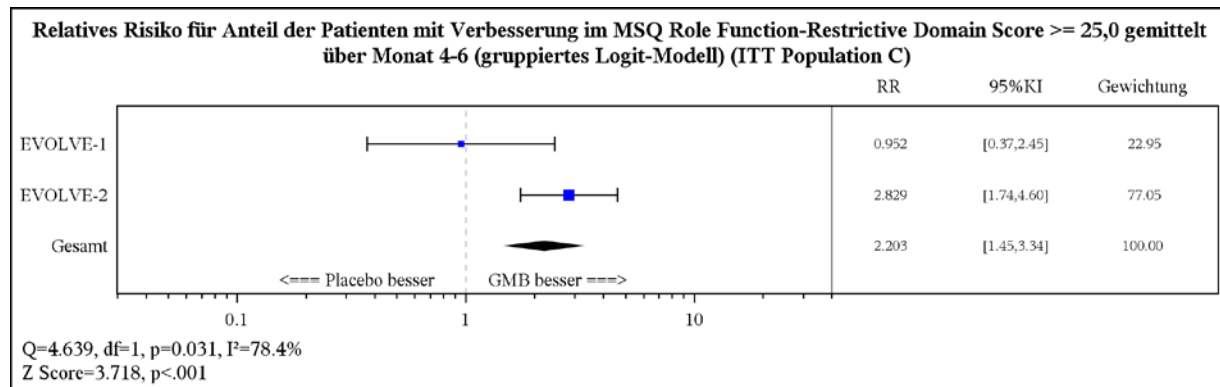


Abbildung 4-17: Forest-Plot für den Endpunkt Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 25,0$ der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

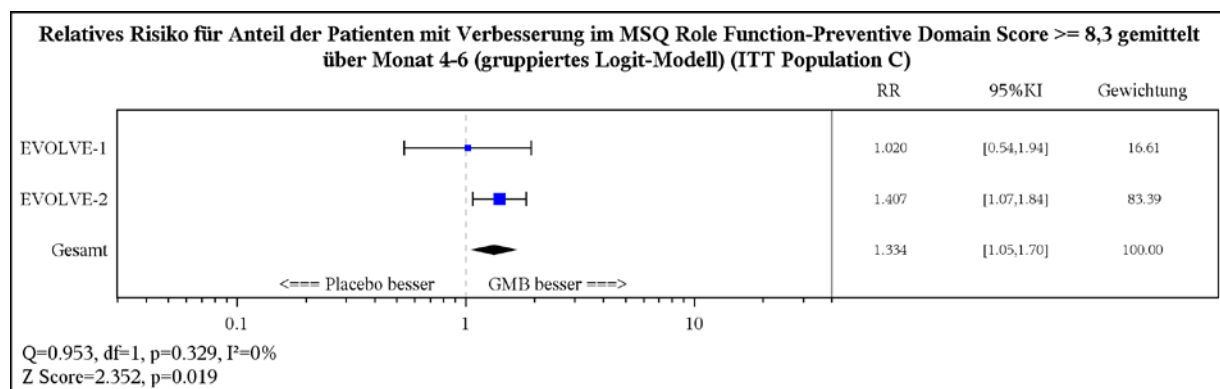


Abbildung 4-18: Forest-Plot für den Endpunkt Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

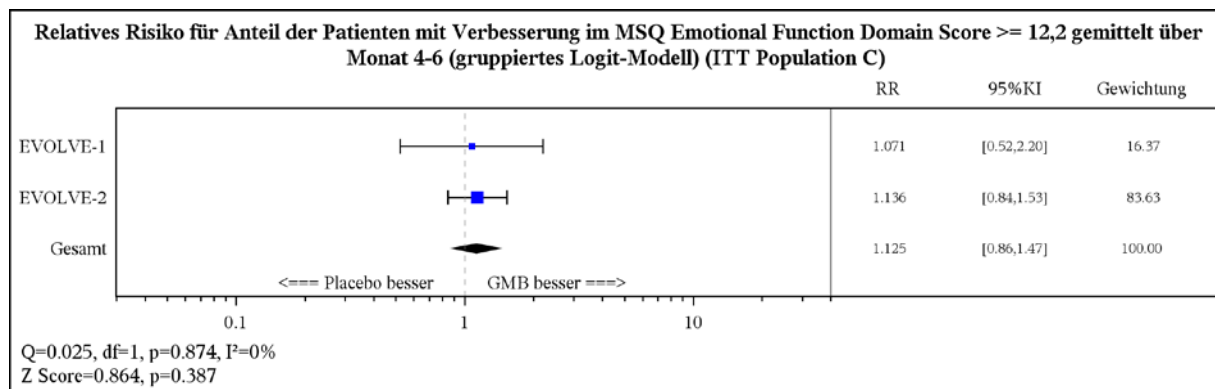


Abbildung 4-19: Forest-Plot für den Endpunkt Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit**4.3.1.3.1.4.1 Jegliche unerwünschten Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Systemorganklasse – RCT**

Tabelle 4-96: Operationalisierung von jeglichen unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse nach SOC

Studie	Operationalisierung
EVOLVE-1	UE wurden gemäß des MedDRA Version 19.1 klassifiziert. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-139. Die statistische Auswertung der folgenden Endpunkte zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der Safety Population C mittels logistischer Regression durchgeführt: • Anteil der Patienten mit UE • Anteil der Patienten mit SUE • Anteil der Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten • Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse nach SOC Für Details der statistischen Methodik, siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zur Meta-Analyse, siehe Abschnitt 4.2.5.3.
EVOLVE-2	Für die Operationalisierung der Endpunkte, siehe EVOLVE-1. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-141.
REGAIN	Die Erhebung der UE entspricht der unter EVOLVE-1 dargestellten Beschreibung. Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-143. Die statistische Auswertung der folgenden Endpunkte zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der Safety Population C mittels logistischer Regression durchgeführt: • Anteil der Patienten mit UE • Anteil der Patienten mit SUE • Anteil der Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten • Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse nach SOC Für Details der statistischen Methodik, siehe Abschnitt 4.2.5.2.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

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

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

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit 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
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat. a: Die Safety Population C ist identisch zur ITT Population C. Innerhalb der ITT Population C bleibt das ITT-Prinzip erhalten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien handelte es sich um doppelblind durchgeführte Studien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit UE sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien in Tabelle 4-98 und für die REGAIN Studie in Tabelle 4-99 dargestellt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)

Zielgröße - Studie Endpunkt	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Sicherheit - Jegliche UE					
EVOLVE-1					
UE	6/7 (85,7)	7/10 (70,0)	1,22 [0,71; 2,12] 0,445	2,57 [0,17; 39,51] 0,473	15,71 [-26,10; 57,53] 0,436
SUE	0/7 (0,0)	0/10 (0,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Abbruch der Behandlung aufgrund von UE	0/7 (0,0)	0/10 (0,0)	n.e.	n.e.	n.e.
EVOLVE-2					
UE	23/27 (85,2)	21/28 (75,0)	1,14 [0,87; 1,49] 0,351	1,92 [0,47; 7,74] 0,354	10,19 [-11,20; 31,57] 0,344
SUE	0/27 (0,0)	1/28 (3,6)	0,34 [0,01; 8,76] 0,510	0,34 [0,01; 9,00] 0,509	-1,77 [-7,36; 3,83] 0,529
Abbruch der Behandlung aufgrund von UE	0/27 (0,0)	0/28 (0,0)	n.e.	n.e.	n.e.
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht evaluierbar; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. a: RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einer logistischen Regression mit einem Term für Behandlung bestimmt.					

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)

Zielgröße - Studie Endpunkt	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Sicherheit - Jegliche UE					
REGAIN					
UE	25/36 (69,4)	58/110 (52,7)	1,32 [0,99; 1,75] 0,056	2,04 [0,91; 4,57] 0,084	16,72 [-1,14; 34,57] 0,066
SUE	1/36 (2,8)	0/110 (0,0)	5,64 [0,21; 153,10] 0,302	5,73 [0,21; 159,83] 0,302	1,48 [-2,52; 5,49] 0,465
Abbruch der Behandlung aufgrund von UE	0/36 (0,0)	1/110 (0,9)	0,54 [0,02; 14,70] 0,713	0,54 [0,02; 14,88] 0,713	-0,36 [-2,06; 1,35] 0,681
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. a: RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einer logistischen Regression mit einem Term für Behandlung bestimmt.					

EVOLVE-1 und -2

Auf eine detaillierte Ergebnisbeschreibung der Sicherheitsvariablen der Einzelstudien EVOLVE-1 und -2 wird an dieser Stelle aufgrund der teils sehr geringen Stichprobengröße verzichtet und es wird auf die Ergebnisbeschreibung der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse verwiesen, da diese das Sicherheitsprofil repräsentativer abbildet als die Einzelstudien (Tabelle 4-102).

REGAIN

In der Safety Population C der REGAIN Studie trat bei 69,4% der Patienten im GMB 120-Arm und bei 52,7% der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE jeglichen Grads auf (RR = 1,32; 95% KI [0,99; 1,75]; p = 0,056).

Ein SUE trat bei einem Patienten im GMB 120-Arm und bei keinem Patienten im Placebo-Arm auf (RR = 5,64; 95% KI [0,21; 153,10]; p = 0,302). Bei dem SUE handelte es sich um Darmkrebs.

Im Placebo-Arm brach ein Patient aufgrund einer Verschlechterung der Migränekopfschmerzen die Behandlung ab, im GMB 120-Arm brach kein Patient die Behandlung aufgrund von UE ab.

Die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse nach SOC sind für die EVOLVE-1 und -2 Studien in Tabelle 4-100 und für die REGAIN Studie in Tabelle 4-101 dargestellt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse nach SOC in RCT EVOLVE-1 und -2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)

Zielgröße - Studie Endpunkt	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC					
EVOLVE-1					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jeglicher Grad	3/7 (42,9)	4/10 (40,0)	1,07 [0,31;3,72] 0,907	1,12 [0,13;9,48] 0,908	2,86 [-48,91;54,62] 0,908
Leicht	0/7 (0,0)	1/10 (10,0)			
Mittelschwer	3/7 (42,9)	3/10 (30,0)			
Schwer	0/7 (0,0)	0/10 (0,0)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Jeglicher Grad	2/7 (28,6)	2/10 (20,0)	1,43 [0,22;9,13] 0,688	1,60 [0,14;18,61] 0,689	8,57 [-36,72;53,86] 0,692
Leicht	1/7 (14,3)	0/10 (0,0)			
Mittelschwer	0/7 (0,0)	1/10 (10,0)			
Schwer	1/7 (14,3)	1/10 (10,0)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Jeglicher Grad	4/7 (57,1)	3/10 (30,0)	1,90 [0,55;6,61] 0,287	3,11 [0,35;27,91] 0,288	27,14 [-23,29;77,58] 0,269
Leicht	2/7 (28,6)	2/10 (20,0)			
Mittelschwer	2/7 (28,6)	1/10 (10,0)			

Zielgröße - Studie Endpunkt	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Schwer	0/7 (0,0)	0/10 (0,0)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Jeglicher Grad	0/7 (0,0)	0/10 (0,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Nervensystems					
Jeglicher Grad	0/7 (0,0)	0/10 (0,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Jeglicher Grad	0/7 (0,0)	0/10 (0,0)	n.e.	n.e.	n.e.
EVOLVE-2					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jeglicher Grad	13/27 (48,1)	9/28 (32,1)	1,50 [0,76;2,96] 0,239	1,96 [0,64;6,01] 0,234	16,01 [-10,17;42,18] 0,226
Leicht	6/27 (22,2)	6/28 (21,4)			
Mittelschwer	7/27 (25,9)	3/28 (10,7)			
Schwer	0/27 (0,0)	0/28 (0,0)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Jeglicher Grad	10/27 (37,0)	2/28 (7,1)	5,19 [1,21;22,25] 0,028	7,65 [1,43;40,82] 0,018	29,89 [8,85;50,94] 0,006
Leicht	8/27 (29,6)	1/28 (3,6)			
Mittelschwer	2/27 (7,4)	1/28 (3,6)			
Schwer	0/27 (0,0)	0/28 (0,0)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Jeglicher Grad	8/27 (29,6)	8/28 (28,6)	1,04 [0,45;2,41] 0,931	1,05 [0,32;3,46] 0,931	1,06 [-23,52;25,63] 0,931
Leicht	6/27 (22,2)	6/28 (21,4)			
Mittelschwer	2/27 (7,4)	2/28 (7,1)			

Zielgröße - Studie Endpunkt	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Schwer	0/27 (0,0)	0/28 (0,0)			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Jeglicher Grad	5/27 (18,5)	6/28 (21,4)	0,86 [0,29;2,56] 0,789	0,83 [0,21;3,24] 0,789	-2,91 [-24,51;18,69] 0,788
Leicht	2/27 (7,4)	3/28 (10,7)			
Mittelschwer	2/27 (7,4)	3/28 (10,7)			
Schwer	1/27 (3,7)	0/28 (0,0)			
Erkrankungen des Nervensystems					
Jeglicher Grad	3/27 (11,1)	6/28 (21,4)	0,52 [0,14;1,92] 0,320	0,46 [0,10;2,13] 0,313	-10,32 [-30,04;9,41] 0,299
Leicht	1/27 (3,7)	5/28 (17,9)			
Mittelschwer	1/27 (3,7)	0/28 (0,0)			
Schwer	1/27 (3,7)	1/28 (3,6)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Jeglicher Grad	2/27 (7,4)	2/28 (7,1)	1,04 [0,15;7,15] 0,970	1,04 [0,13;8,35] 0,970	0,26 [-13,79;14,32] 0,970
Leicht	1/27 (3,7)	1/28 (3,6)			
Mittelschwer	1/27 (3,7)	1/28 (3,6)			
Schwer	0/27 (0,0)	0/28 (0,0)			
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht evaluierbar; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class. a: RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einer logistischen Regression mit einem Term für Behandlung bestimmt.					

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse nach SOC in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)

Zielgröße - Studie Endpunkt	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC					
REGAIN					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jeglicher Grad	5/36 (13,9)	17/110 (15,5)	0,90 [0,35;2,28] 0,821	0,88 [0,30;2,61] 0,820	-1,57 [-14,84;11,71] 0,816
Leicht	2/36 (5,6)	9/110 (8,2)			
Mittelschwer	2/36 (5,6)	8/110 (7,3)			
Schwer	1/36 (2,8)	0/110 (0,0)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Jeglicher Grad	4/36 (11,1)	8/110 (7,3)	1,53 [0,48;4,82] 0,467	1,59 [0,45;5,70] 0,471	3,84 [-7,61;15,29] 0,509
Leicht	2/36 (5,6)	7/110 (6,4)			
Mittelschwer	2/36 (5,6)	1/110 (0,9)			
Schwer	0/36 (0,0)	0/110 (0,0)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Jeglicher Grad	10/36 (27,8)	14/110 (12,7)	2,18 [1,06;4,51] 0,035	2,64 [1,04;6,67] 0,041	15,05 [-0,99;31,09] 0,066
Leicht	7/36 (19,4)	11/110 (10,0)			
Mittelschwer	3/36 (8,3)	3/110 (2,7)			
Schwer	0/36 (0,0)	0/110 (0,0)			

Zielgröße - Studie Endpunkt	GMB Placebo		GMB vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Jeglicher Grad	5/36 (13,9)	12/110 (10,9)	1,27 [0,48;3,40] 0,627	1,32 [0,43;4,07] 0,630	2,98 [-9,84;15,80] 0,647
Leicht	1/36 (2,8)	8/110 (7,3)			
Mittelschwer	3/36 (8,3)	3/110 (2,7)			
Schwer	1/36 (2,8)	1/110 (0,9)			
Erkrankungen des Nervensystems					
Jeglicher Grad	5/36 (13,9)	14/110 (12,7)	1,09 [0,42;2,84] 0,857	1,11 [0,37;3,35] 0,858	1,16 [-11,85;14,17] 0,860
Leicht	2/36 (5,6)	9/110 (8,2)			
Mittelschwer	1/36 (2,8)	2/110 (1,8)			
Schwer	2/36 (5,6)	3/110 (2,7)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Jeglicher Grad	5/36 (13,9)	4/110 (3,6)	3,82 [1,07;13,61] 0,039	4,27 [1,07;17,09] 0,040	10,25 [-1,67;22,18] 0,091
Leicht	4/36 (11,1)	2/110 (1,8)			
Mittelschwer	1/36 (2,8)	1/110 (0,9)			
Schwer	0/36 (0,0)	1/110 (0,9)			
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class. a: RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einer logistischen Regression mit einem Term für Behandlung bestimmt.					

EVOLVE-1 und -2

Auf eine Beschreibung der UE von besonderem Interesse in den EVOLVE-1 und -2 Studien wird an dieser Stelle verzichtet und es wird auf die Ergebnisbeschreibung der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse verwiesen (Tabelle 4-103).

REGAIN

In der Safety Population C der REGAIN Studie waren die Anteile der Patienten zwischen den Behandlungsarmen für die UE von besonderem Interesse (nach SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems vergleichbar.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigten sich bei 27,8% der Patienten im GMB 120-Arm und bei 12,7% der Patienten im Placebo-Arm (RR = 2,18; 95% KI [1,06; 4,51]; p = 0,035). In dieser SOC traten im GMB 120-Arm die UE (nach PT, in der Reihenfolge abnehmender Inzidenz) Schmerzen an der Injektionsstelle (n = 7; 19,4%), Fatigue (n = 3; 8,3%), Asthenie und grippeähnliche Erkrankung (jeweils n = 1; 2,8%) auf. Im Placebo-Arm wurden Schmerzen an der Injektionsstelle (n = 7; 6,4%), Fatigue und Erythem an der Injektionsstelle (jeweils n = 2; 1,8%), Unbehagen, Hämatom an der Injektionsstelle, Reizung an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle und Urtikaria an der Injektionsstelle (jeweils n = 1; 0,9%) berichtet. Die Mehrzahl der Ereignisse war leichter Ausprägung und keines der Ereignisse hatte eine schwere Ausprägung.

Auch der Anteil der Patienten mit einer Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums lag im GMB 120-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo-Arm (13,9% vs. 3,6%; RR = 3,82; 95% KI [1,07; 13,61]; p = 0,039). In dieser SOC wurden im GMB 120-Arm die UE (nach PT, in der Reihenfolge abnehmender Inzidenz) Husten (n = 2; 5,6%), Katarrh, Schmerzen im Oropharynx und Nebenhöhlenverstopfung (jeweils n = 1; 2,8%) berichtet, im Placebo-Arm Nasenverstopfung (n = 2; 1,8%), Dyspnoe und nasale Beschwerden (jeweils n = 1; 0,9%) beobachtet (Anhang G-Tabelle 4-141). Der überwiegende Anteil der Ereignisse war leichter Ausprägung. Lediglich eines der Ereignisse im Placebo-Arm und keines der Ereignisse im GMB 120-Arm war schwerwiegend.

Für die REGAIN Studie sind Angaben zu allen berichteten UE auf SOC- und PT-Ebene im Anhang 4-G dargestellt (Anhang G-Tabelle 4-141).

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.

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Tabelle 4-102 zeigt die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit UE für die Safety Population C der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen in RCT EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)

	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo			
Zielgröße - Studie Endpunkt	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a	Inter-aktions- p-Wert ^b
Sicherheit - Jegliche unerwünschte Ereignisse						
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse						
UE	29/34 (85,3)	28/38 (73,7)	1,16 [0,91; 1,47] 0,228	2,07 [0,62; 6,98] 0,235	11,61 [-7,09; 30,31] 0,220	0,841
SUE	0/34 (0,0)	1/38 (2,6)	0,36 [0,01; 9,20] 0,533	0,36 [0,01; 9,39] 0,532	-1,23 [-5,29; 2,83] 0,547	0,979
Abbruch der Behandlung aufgrund von UE	0/34 (0,0)	0/38 (0,0)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht evaluierbar; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. a: RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einer logistischen Regression mit Termen für Behandlung und Studie bestimmt. b: Interaktions-p-Wert (zur Überprüfung der Heterogenität) wurde einer logistischen Regression mit Termen für Behandlung, Studie und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Studie entnommen. Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten.						

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (Safety Population C) hatten 85,3% der Patienten im GMB 120-Arm und 73,7% der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE jeglichen Grads (RR = 1,16; 95% KI [0,91; 1,47]; p = 0,228).

Ein Patient im Placebo-Arm hatte ein SUE (RR = 0,36; 95% KI [0,01; 9,20]; p = 0,533). Dieses SUE war eine therapieresistente schwere Migräne.

Keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund eines UE ab.

Die Interaktions-p-Werte zeigten, dass für die Ergebnisse zu jeglichen UE keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Tabelle 4-103 zeigt die Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse nach SOC für die Safety Population C der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse nach SOC in RCT EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)

	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo			
Zielgröße - Studie Endpunkt	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a	Inter-aktions-p-Wert ^b
Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC						
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Jeglicher Grad	16/34 (47,1)	13/38 (34,2)	1,38 [0,77;2,45] 0,274	1,71 [0,65;4,50] 0,272	12,85 [-10,11;35,82] 0,268	0,629
Leicht	6/34 (17,6)	7/38 (18,4)				
Mittelschwer	10/34 (29,4)	6/38 (15,8)				
Schwer	0/34 (0,0)	0/38 (0,0)				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Jeglicher Grad	12/34 (35,3)	4/38 (10,5)	3,36 [1,17;9,64] 0,025	4,65 [1,30;16,66] 0,019	24,78 [5,65;43,91] 0,012	0,275
Leicht	9/34 (26,5)	1/38 (2,6)				
Mittelschwer	2/34 (5,9)	2/38 (5,3)				
Schwer	1/34 (2,9)	1/38 (2,6)				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Jeglicher Grad	12/34 (35,3)	11/38 (28,9)	1,22 [0,61;2,45] 0,562	1,35 [0,49;3,73] 0,562	6,45 [-15,60;28,50] 0,561	0,365
Leicht	8/34 (23,5)	8/38 (21,1)				
Mittelschwer	4/34 (11,8)	3/38 (7,9)				
Schwer	0/34 (0,0)	0/38 (0,0)				

	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo			
Zielgröße - Studie Endpunkt	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a	Inter-aktions-p-Wert ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Jeglicher Grad	5/34 (14,7)	6/38 (15,8)	0,98 [0,32;3,02] 0,978	0,98 [0,27;3,52] 0,978	-0,19 [-13,86;13,49] 0,978	0,834
Leicht	2/34 (5,9)	3/38 (7,9)				
Mittelschwer	2/34 (5,9)	3/38 (7,9)				
Schwer	1/34 (2,9)	0/38 (0,0)				
Erkrankungen des Nervensystems						
Jeglicher Grad	3/34 (8,8)	6/38 (15,8)	0,61 [0,17;2,22] 0,451	0,58 [0,14;2,41] 0,450	-4,78 [-17,45;7,89] 0,454	0,916
Leicht	1/34 (2,9)	5/38 (13,2)				
Mittelschwer	1/34 (2,9)	0/38 (0,0)				
Schwer	1/34 (2,9)	1/38 (2,6)				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Jeglicher Grad	2/34 (5,9)	2/38 (5,3)	1,13 [0,20;6,48] 0,888	1,14 [0,18;7,14] 0,888	0,61 [-8,05;9,28] 0,888	0,783
Leicht	1/34 (2,9)	1/38 (2,6)				
Mittelschwer	1/34 (2,9)	1/38 (2,6)				
Schwer	0/34 (0,0)	0/38 (0,0)				
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class. a: RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einer logistischen Regression mit Termen für Behandlung und Studie bestimmt. b: Interaktions-p-Wert (zur Überprüfung der Heterogenität) wurde einer logistischen Regression mit Termen für Behandlung, Studie und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Studie entnommen. Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten.						

Von den UE von besonderem Interesse zeigte sich in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (Safety Population C) ausschließlich für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Galcanezumab (35,3% vs. 10,5%; RR = 3,36; 95% KI [1,17; 9,64]; $p = 0,025$). In dieser SOC wurden im GMB 120-Arm die UE (nach PT, in der Reihenfolge abnehmender Inzidenz) Abdominalschmerz, Verstopfung, Diarrhö, Übelkeit (jeweils $n = 2$; 5,9%), sowie abdominale Beschwerden, aphthöses Ulkus, Flatulenz, Magengeschwür und Reizkolon-Syndrom, Empfindlichkeit der Zähne und Erbrechen (jeweils $n = 1$; 2,9%) berichtet; im Placebo-Arm Übelkeit ($n = 2$; 5,3%), sowie abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz und Hämorrhoiden (jeweils $n = 1$; 2,6%) berichtet (Anhang G-Tabelle 4-140). Der überwiegende Anteil der Ereignisse war leichter Ausprägung, in beiden Behandlungsarmen trat jeweils ein Ereignis mit schwerer Ausprägung auf.

Die Interaktions-p-Werte zeigten, dass für die Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien bestand.

Für die EVOLVE-1 und -2 Studien werden jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene im Rahmen der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse in der Anhang G-Tabelle 4-140 berichtet.

Meta-Analyse aus aggregierten Ergebnissen

Zusätzlich wurden aus den aggregierten Ergebnissen der EVOLVE-1 und -2 Studien Forest-Plots generiert und das Vorliegen von Heterogenität meta-analytisch mittels I^2 -Maß mit zugehörigem statistischen Test überprüft (Modell mit festen Effekten) (Abbildung 4-20, Abbildung 4-21, Abbildung 4-22, Abbildung 4-23).

Es werden nur für solche UE Forest-Plots dargestellt, welche bei jeder der Einzelstudien (EVOLVE-1 und -2) jeweils bei mindestens einem Patienten in beiden Behandlungsarmen auftraten. Entsprechend wird auf die Darstellung von Forest-Plots von Patienten mit SUE, Behandlungsabbruch aufgrund von UE, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums verzichtet.

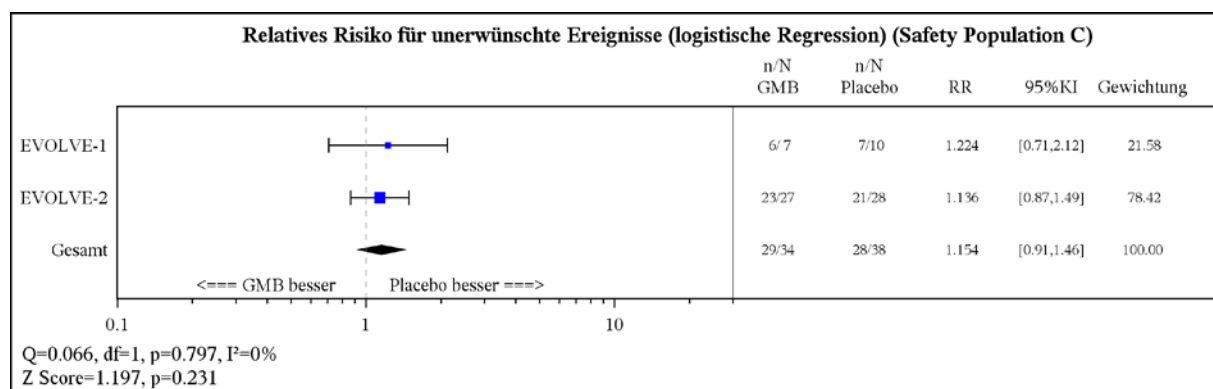


Abbildung 4-20: Forest-Plot für den Endpunkt Sicherheit – jegliche UE der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

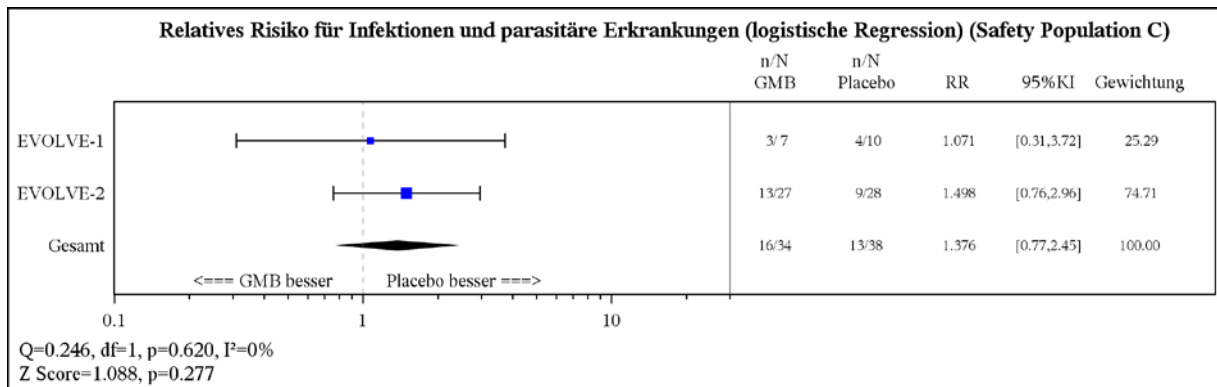


Abbildung 4-21: Forest-Plot für den Endpunkt Sicherheit – Infektionen und parasitäre Erkrankungen der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

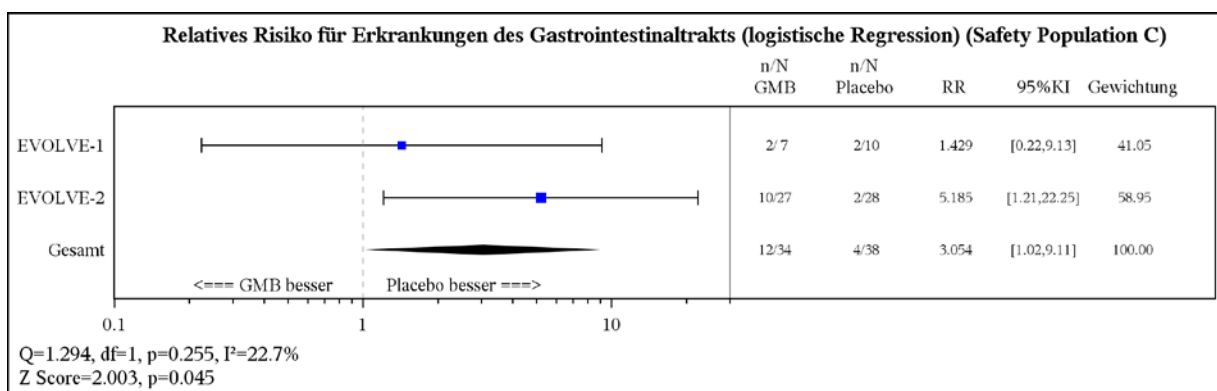


Abbildung 4-22: Forest-Plot für den Endpunkt Sicherheit – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

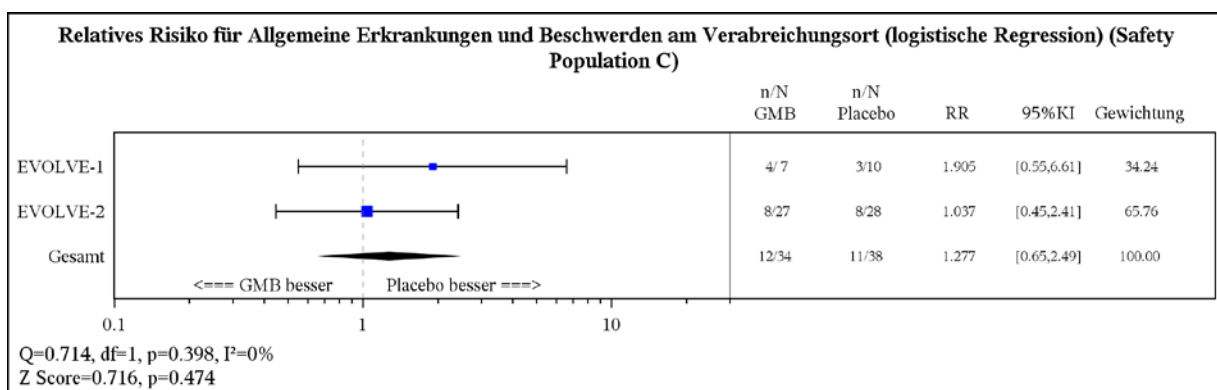


Abbildung 4-23: Forest-Plot für den Endpunkt Sicherheit – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort der EVOLVE-1/-2 Meta-Analyse (GMB 120 vs. Placebo)

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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.

In Abschnitt 4.2.5.5 findet sich eine ausführliche Beschreibung der Subgruppen und Begründung für die Wahl der Trennpunkte, der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen und der bezüglich Subgruppenanalysen zugrunde gelegten Methodik.

Die Interaktionstests wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte, der zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen Studien, durchgeführt.

Die Untersuchung auf potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppen wurde auf Basis der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse – eine hinreichende Homogenität der Resultate vorausgesetzt (Interaktions-p-Wert $\geq 0,05$) – und der REGAIN Studie durchgeführt.

Für MSQ-basierte Endpunkte wurde in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Einzelstudien festgestellt. Daher wurde für die Subgruppenanalysen der MSQ-basierten Endpunkte allein auf die EVOLVE-2 Studie zurückgegriffen. In der EVOLVE-2 Studie liegt nach Modifikation der Analysepopulation zur Beantwortung der Fragestellung C eine größere Stichprobe als in der EVOLVE-1 Studie vor (55 Patienten vs. 17 Patienten). Somit ist die ITT Population C der EVOLVE-2 Studie für die Durchführung von Subgruppenanalysen besser gewertet.

In Tabelle 4-104, Tabelle 4-105 und Tabelle 4-106 finden sich Übersichten über alle durchgeführten Interaktionstests (zur Unterteilung der Subgruppen, siehe Abschnitt 4.2.5.5). Grau-hinterlegte Felder zeigen potenzielle Effektmodifikationen aufgrund signifikanter Interaktionen an ($p < 0,05$). Für diese Fälle werden im Anschluss an die Übersichtstabellen die detaillierten Subgruppenergebnisse berichtet.

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

4.3.1.3.2.1 Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests

Tabelle 4-104: Übersicht der Interaktionsterme für patientenrelevante Endpunkte der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)

Merkmal Zielgröße Endpunkte	Geschlecht weiblich/ männlich	Alter (Jahre) 18-40/ > 40-50/ > 50-55/ > 55	Monatliche Migräne- kopfschmerz- tage zu Baseline (Anzahl) < 8/ ≥ 8	Aura zu Baseline ja/nein	Region Nordamerika/ Europa/andere	Ethnie I hispanisch oder lateinamerika- nisch/andere/ nicht berichtet	Ethnie II weiß/andere Zugehörigkeit
Mortalität							
Gesamt mortalität	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Morbidität							
Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 ^a	0,935	0,090	0,642	0,554	0,023	n.e.	0,205
Anteil der Patienten mit ≥ 75% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 ^a	0,976	0,341	0,347	0,418	0,211	n.e.	0,820
Anteil der Patienten mit 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 ^a	0,995	1,000	0,994	0,984	1,000	n.e.	0,986
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline ^b	0,075	0,787	0,532	0,330	0,701	n.e.	0,975
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline ^b	0,330	0,551	0,926	0,521	0,062	n.e.	0,368
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline ^b	0,193	0,765	0,227	0,167	0,963	n.e.	0,649

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

Merkmal Zielgröße Endpunkte	Geschlecht weiblich/ männlich	Alter (Jahre) 18-40/ > 40-50/ > 50-55/ > 55	Monatliche Migräne- kopfschmerz- tage zu Baseline (Anzahl) < 8/ ≥ 8	Aura zu Baseline ja/nein	Region Nordamerika/ Europa/andere	Ethnie I hispanisch oder lateinamerika- nisch/andere/ nicht berichtet	Ethnie II weiß/andere Zugehörigkeit
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline ^b	0,045	0,581	0,482	0,882	0,294	n.e.	0,549
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline ^b	0,051	0,918	0,645	0,110	0,812	n.e.	0,629
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline ^b	0,302	0,649	0,424	0,324	0,492	n.e.	0,146
Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 ^a	0,759	0,032	0,575	0,547	0,036	n.e.	0,167
Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 ^a	0,478	0,007	0,409	0,190	0,032	n.e.	0,035
Veränderung des PGI-S Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline ^b	0,024	0,357	0,102	0,989	0,838	n.e.	0,990
PGI-I Score gemittelt über Monat 1-6 ^c	0,561	0,166	0,486	0,424	0,082	n.e.	0,249
Sicherheit							
UE ^d	0,450	0,867	0,350	0,396	0,769	0,470	0,338
SUE ^d	0,973	1,000	0,984	n.e.	1,000	n.e.	n.e.
Abbruch der Behandlung wegen UE ^d	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

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

Merkmal Zielgröße Endpunkte	Geschlecht weiblich/ männlich	Alter (Jahre) 18-40/ > 40-50/ > 50-55/ > 55	Monatliche Migräne- kopfschmerz- tage zu Baseline (Anzahl) < 8/ ≥ 8	Aura zu Baseline ja/nein	Region Nordamerika/ Europa/andere	Ethnie I hispanisch oder lateinamerika- nisch/andere/ nicht berichtet	Ethnie II weiß/andere Zugehörigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^d	0,378	0,150	0,682	0,485	0,710	0,845	0,255
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^d	0,841	0,348	0,029	0,136	0,908	0,599	0,375
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^d	0,633	0,752	0,436	0,142	0,364	0,506	0,392
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ^d	0,804	0,990	0,923	n.e.	0,233	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Nervensystems ^d	0,943	0,763	0,510	n.e.	0,747	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^d	0,808	0,428	0,751	n.e.	0,999	n.e.	n.e.
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ANOVA: Analysis of Variance (Varianzanalyse); n.e.: nicht evaluierbar; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. p-Werte der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung wurden: a: Aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung, Studie und Subgruppe bestimmt. b: Mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung, Baseline-Wert, Studie und Subgruppe als Covariate bestimmt. c: Mittels ANOVA mit Termen für Studie, Behandlung und Subgruppe bestimmt. d: Mittels logistischer Regression mit Termen für Studie, Behandlung und Subgruppe bestimmt.							

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

Tabelle 4-105: Übersicht der Interaktionsterme für MSQ-basierte Endpunkte in RCT EVOLVE-2 (ITT Population C)

Merkmal	Geschlecht weiblich/ männlich	Alter (Jahre) 18-40/ > 40-50/ > 50-55/ > 55 ^b	Monatliche Migräne- kopfschmerz- tage zu Baseline (Anzahl) < 8/ ≥ 8	Aura zu Baseline ja/nein	Region Nordamerika/ Europa/andere	Ethnie I hispanisch oder lateinamerika- nisch/andere/ nicht berichtet	Ethnie II weiß/andere Zugehörigkeit
Zielgröße Endpunkte							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score ≥ 25,0 gemittelt über Monat 4-6 ^a	0,065	0,721	0,153	0,310	0,011	n.e.	0,267
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score ≥ 8,3 gemittelt über Monat 4-6 ^a	0,978	0,031	0,482	0,055	0,007	n.e.	0,211
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Emotional Function Domain Score ≥ 12,2 gemittelt über Monat 4-6 ^a	0,970	0,105	0,626	0,708	0,051	n.e.	0,652
MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); n.e.: nicht evaluierbar. a: p-Werte der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung wurde aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Subgruppe bestimmt.							

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

Tabelle 4-106: Übersicht der Interaktionsterme für patientenrelevante Endpunkte in RCT REGAIN (ITT Population C)

Merkmal		Alter (Jahre) 18-40/ > 40-50/ > 50-55/ > 55 ^e	Aura zu Baseline ja/nein	Begleit- behandlung zur Migräne- Prophylaxe ja/nein	Medikamenten- übergebrauch zu Baseline ja/nein	Region Nordamerika/ Europa/andere	Ethnie I hispanisch oder lateinamerika- nisch/andere/ nicht berichtet	Ethnie II weiß/andere Zugehörigkeit
Zielgröße Endpunkte	Geschlecht weiblich/ männlich							
Mortalität								
Gesamtmortalität	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Morbidität								
Anteil der Patienten mit ≥ 30% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 ^a	0,402	0,017	0,558	0,079	0,045	0,221	0,190	0,090
Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 ^a	0,294	0,202	0,079	0,990	0,098	0,601	0,539	0,798
Anteil der Patienten mit ≥ 75% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 ^a	0,095	0,306	0,075	1,000	0,392	0,019	0,047	0,645
Anteil der Patienten mit 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 ^a	0,999	<,001	0,993	0,998	0,998	1,000	1,000	0,996

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

Merkmal Zielgröße Endpunkte	Geschlecht weiblich/ männlich	Alter (Jahre) 18-40/ > 40-50/ > 50-55/ > 55 ^e	Aura zu Baseline ja/nein	Begleit- behandlung zur Migräne- Prophylaxe ja/nein	Medikamenten- übergebrauch zu Baseline ja/nein	Region Nordamerika/ Europa/andere	Ethnie I hispanisch oder lateinamerika- nisch/andere/ nicht berichtet	Ethnie II weiß/andere Zugehörigkeit
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline ^b	0,884	0,229	0,089	0,722	0,320	0,133	0,977	0,259
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline ^b	0,704	0,281	0,838	0,480	0,416	0,028	0,940	0,792
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline ^b	0,581	0,195	0,247	0,239	0,712	0,119	0,495	0,390
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline ^b	0,334	0,541	0,500	0,665	0,769	0,773	0,492	0,711
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline ^b	0,934	0,919	0,211	0,230	0,472	0,461	0,465	0,653
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline ^b	0,556	0,178	0,159	0,679	0,860	0,462	0,760	0,822

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

Merkmal Zielgröße Endpunkte	Geschlecht weiblich/ männlich	Alter (Jahre) 18-40/ > 40-50/ > 50-55/ > 55 ^e	Aura zu Baseline ja/nein	Begleit- behandlung zur Migräne- Prophylaxe ja/nein	Medikamenten- übergebrauch zu Baseline ja/nein	Region Nordamerika/ Europa/andere	Ethnie I hispanisch oder lateinamerika- nisch/andere/ nicht berichtet	Ethnie II weiß/andere Zugehörigkeit
Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 ^a	0,005	0,012	<,001	0,002	0,157	0,797	0,709	0,069
Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 ^a	0,984	0,003	0,279	0,009	0,199	0,253	0,400	0,930
Veränderung des PGI-S Scores zu Monat 3 ggü. Baseline ^b	0,846	0,308	0,875	0,703	0,605	0,007	0,312	0,803
PGI-I Score gemittelt über Monat 1-3 ^c	0,849	0,347	0,335	0,333	0,893	0,490	0,790	0,625
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score ≥ 17,14 zu Monat 3 ^d	0,327	0,880	0,818	0,607	0,241	0,680	0,864	0,580
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score ≥ 8,3 zu Monat 3 ^d	0,197	0,480	0,258	0,491	0,492	0,506	0,072	0,645
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Emotional Function Domain Score ≥ 12,2 zu Monat 3 ^d	0,913	0,450	0,856	0,782	0,841	0,463	0,962	0,757

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

Merkmal							Ethnie I hispanisch oder lateinamerika- nisch/andere/ nicht berichtet	Ethnie II weiß/andere Zugehörigkeit
Zielgröße Endpunkte	Geschlecht weiblich/ männlich	Alter (Jahre) 18-40/ > 40-50/ > 50-55/ > 55 ^e	Aura zu Baseline ja/nein	Begleit- behandlung zur Migräne- Prophylaxe ja/nein	Medikamenten- übergebrauch zu Baseline ja/nein	Region Nordamerika/ Europa/andere		
Sicherheit								
UE ^d	0,156	0,554	0,190	0,752	0,314	0,635	0,149	0,895
SUE ^d	0,979	1,000	n.e.	n.e.	n.e.	<,001	n.e.	n.e.
Abbruch der Behandlung wegen UE ^d	0,977	1,000	n.e.	n.e.	n.e.	1,000	n.e.	n.e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^d	0,860	0,524	0,677	0,769	0,613	0,669	0,989	0,836
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^d	0,771	0,997	n.e.	0,986	n.e.	0,835	n.e.	0,988
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^d	0,427	0,122	0,906	0,892	0,184	0,637	0,720	0,985
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ^d	0,560	0,701	0,238	0,974	n.e.	0,339	0,720	0,976
Erkrankungen des Nervensystems ^d	0,763	0,984	0,804	0,971	0,806	0,681	0,999	0,261
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum ^d	0,303	0,812	n.e.	n.e.	n.e.	0,627	n.e.	n.e.

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

Merkmal								
Zielgröße Endpunkte	Geschlecht weiblich/ männlich	Alter (Jahre) 18-40/ > 40-50/ > 50-55/ > 55 ^e	Aura zu Baseline ja/nein	Begleit- behandlung zur Migräne- Prophylaxe ja/nein	Medikamenten- übergebrauch zu Baseline ja/nein	Region Nordamerika/ Europa/andere	Ethnie I hispanisch oder lateinamerika- nisch/andere/ nicht berichtet	Ethnie II weiß/andere Zugehörigkeit
ANOVA: Analysis of Variance (Varianzanalyse); ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); n.e.: nicht evaluierbar; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. p-Werte der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung wurden: a: Aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Subgruppe bestimmt. b: Mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung, Baseline-Wert und Subgruppe als Covariate bestimmt. c: Mittels ANOVA mit Termen für Behandlung und Subgruppe bestimmt. d: Mittels logistischer Regression mit Termen für Behandlung und Subgruppe bestimmt. e: Ein Patient im Alter von 17 Jahren wurde der Gruppe 18-40 zugefügt.								

Bei der Einschätzung der Anzahl der potenziellen Interaktionen hinsichtlich der Kategorisierung in zufällige und systematische Subgruppeneffekte muss berücksichtigt werden, ob eine Abhängigkeit bzw. Korrelation der Subgruppen von-/zueinander besteht.

Auf die Darstellung von Forest-Plots für die EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse wird verzichtet, da die Patientenzahlen in den Subgruppen der EVOLVE-1 Studie aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs der ITT Population C sehr gering ausfallen und somit keine sinnvoll interpretierbaren Ergebnisse zu erwarten sind.

4.3.1.3.2.2 Detaillierte Subgruppenanalysen für potenzielle Interaktionen

Im Folgenden werden die Ergebnisse für sämtliche Subgruppenanalysen dargestellt, für die eine potenzielle Interaktion ($p < 0,05$) ermittelt werden konnte.

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse nach Region für Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität - $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6					
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse					
Region: p-Wert der Interaktion ^a : 0,023					
Nordamerika	13 43,59 [32,87;54,94]	13 15,38 [8,85;25,38]	2,83 [1,57;5,11] <,001	4,25 [1,96;9,23] <,001	28,21 [14,34;42,08] <,001
Europa	13 73,08 [61,98;81,88]	16 11,46 [6,39;19,71]	6,38 [3,56;11,42] <,001	20,97 [9,25;47,54] <,001	61,62 [49,67;73,57] <,001
andere	8 68,75 [54,15;80,38]	9 18,52 [10,14;31,39]	3,71 [2,03;6,78] <,001	9,68 [3,80;24,68] <,001	50,23 [33,20;67,26] <,001
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung, Studie und Subgruppe, sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Hinsichtlich der $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage zeigte sich in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C) eine potenzielle Interaktion für das Merkmal Region ($p = 0,023$).

In den drei Subgruppen der Patienten aus Nordamerika, Europa und anderen Regionen erreichte unter Galcanezumab jeweils ein statistisch signifikanter größerer mittlerer Anteil von Patienten eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um $\geq 50\%$ als unter Placebo. Die Effekte zugunsten von Galcanezumab waren gleichgerichtet zur Hauptanalyse.

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse nach Alter und Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline für Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität - $\geq 30\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3					
REGAIN					
Alter: p-Wert der Interaktion ^a : 0,017					
18-40	13 66,67 [55,43;76,28]	36 25,00 [19,63;31,26]	2,67 [2,01;3,53] <,001	6,00 [3,40;10,58] <,001	41,67 [29,61;53,72] <,001
> 40-50	9 44,44 [31,76;57,89]	39 13,68 [9,81;18,75]	3,25 [2,09;5,06] <,001	5,05 [2,61;9,76] <,001	30,77 [16,68;44,86] <,001
> 50-55	9 59,26 [45,69;71,55]	20 21,67 [15,14;30,01]	2,74 [1,82;4,12] <,001	5,26 [2,61;10,60] <,001	37,59 [22,42;52,76] <,001
> 55	5 40,00 [24,19;58,21]	15 35,56 [26,31;46,03]	1,13 [0,67;1,90] 0,657	1,21 [0,51;2,84] 0,663	4,44 [-15,86;24,75] 0,666
Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline: p-Wert der Interaktion ^a : 0,045					
Ja	28 58,33 [50,68;65,61]	69 20,29 [16,66;24,48]	2,88 [2,28;3,62] <,001	5,50 [3,71;8,14] <,001	38,04 [29,57;46,52] <,001
Nein	8 45,83 [32,31;60,00]	40 25,00 [19,89;30,92]	1,83 [1,25;2,68] 0,002	2,54 [1,33;4,83] 0,005	20,83 [5,58;36,09] 0,008

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N_x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N_x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Subgruppe, sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag um $\geq 30\%$ zeigte sich in der REGAIN Studie (ITT Population C) eine potenzielle Interaktion für die Merkmale Alter ($p = 0,017$) und Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline ($p = 0,045$).

Alter

In den vier Subgruppen der 18-40-Jährigen, > 40-50-Jährigen, > 50-55-Jährigen und > 55-Jährigen erreichte unter Galcanezumab jeweils ein größerer mittlerer Anteil von Patienten eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag um $\geq 30\%$ als unter Placebo. Mit Ausnahme der kleinsten Subgruppe der Patienten > 55 Jahre waren die Behandlungsarm-Unterschiede jeweils statistisch signifikant. Die Effekte zugunsten von Galcanezumab in allen vier Subgruppen waren gleichgerichtet zur Hauptanalyse.

Medikamenten-Übergebrauch

Auch in den beiden Subgruppen der Patienten mit und ohne Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline zeigte sich im GMB 120-Arm jeweils ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag um $\geq 30\%$ als im Placebo-Arm. Die Effekte zugunsten von Galcanezumab in den Subgruppen waren gleichgerichtet zur Hauptanalyse.

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse nach Ethnie I und Region für Anteil der Patienten mit $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität - $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3					
REGAIN					
Ethnie I: p-Wert der Interaktion ^a : 0,047					
Hispanisch oder lateinamerikanisch	7 19,05 [9,76;33,85]	32 1,04 [0,26;4,12]	18,29 [3,97;84,13] <,001	22,35 [4,49;> 100] <,001	18,01 [5,94;30,07] 0,004
Andere	27 7,41 [4,23;12,65]	70 3,33 [1,97;5,57]	2,22 [1,04;4,73] 0,039	2,32 [1,04;5,17] 0,039	4,07 [-0,35;8,50] 0,071
Nicht berichtet	2 0,00 [0,00;0,00]	8 0,00 [0,00;100]	n.e.	n.e.	0,00
Region: p-Wert der Interaktion ^a : 0,019					
Nordamerika	7 19,05 [9,76;33,85]	29 3,45 [1,55;7,51]	5,52 [2,01;15,20] 0,001	6,59 [2,13;20,41] 0,001	15,60 [3,31;27,89] 0,013
Europa	19 1,75 [0,43;6,82]	55 2,42 [1,21;4,80]	0,72 [0,15;3,40] 0,680	0,72 [0,15;3,48] 0,680	-0,67 [-3,62;2,28] 0,654
andere	10 16,67 [9,16;28,40]	26 1,28 [0,32;5,04]	13,00 [2,90;58,36] <,001	15,40 [3,22;73,64] <,001	15,38 [5,71;25,06] 0,002

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; n.e.: nicht evaluierbar; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Subgruppe, sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um $\geq 75\%$ zeigte sich in der REGAIN Studie (ITT Population C) eine potenzielle Interaktion für die Merkmale Ethnie I ($p = 0,047$) und Region ($p = 0,019$).

Ethnie I

In den beiden Subgruppen der hispanischen oder lateinamerikanischen Patienten und Patienten anderer Ethnien war jeweils der mittlere Anteil der Patienten, die eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um $\geq 75\%$ erreichte, unter Galcanezumab statistisch signifikant größer als unter Placebo. Der Effekt zugunsten von Galcanezumab war in beiden Subgruppen gleichgerichtet zur Hauptanalyse. Die geringe Stichprobengröße der kleinsten Subgruppe der Patienten mit nicht-berichteter Ethnie erlaubte keine sinnvolle Interpretation des Endpunkts.

Region

In den beiden Subgruppen der Patienten aus Nordamerika und anderen Regionen ergab sich im GMB 120-Arm ein jeweils statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil der Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um $\geq 75\%$ als im Placebo-Arm. Die Effekte zugunsten von Galcanezumab waren in der Richtung konsistent zu denjenigen der Hauptanalysen. Für die Subgruppe der Patienten aus Europa zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse nach Alter für Anteil der Patienten mit 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität - 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3					
REGAIN					
Alter: p-Wert der Interaktion ^a : <,001					
18-40	13 0,00 [0,00;100]	36 0,00 [0,00;100]	n.e.	n.e.	0,00
> 40-50	9 0,00 [0,00;100]	39 0,00 [0,00;100]	n.e.	n.e.	0,00
> 50-55	9 0,00 [0,00;100]	20 0,00 [0,00;100]	n.e.	n.e.	0,00
> 55	5 0,00 [0,00;100]	15 2,22 [0,54;8,64]	0,00 [0,00;> 100] 0,983	0,00 [0,00;> 100] 0,983	-2,22 [-5,32;0,88] 0,159
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; n.e.: nicht evaluierbar; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Subgruppe, sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Hinsichtlich der 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage zeigte sich in der REGAIN Studie (ITT Population C) eine potenzielle Interaktion für das Merkmal Alter ($p < 0,001$).

Wie bereits in der Hauptanalyse dargestellt, wurde die 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage nur in Einzelfällen erreicht, eine Interpretation der Ergebnisse ist aufgrund der kleinen Ereigniszahl nicht möglich.

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse nach Region für Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline			
REGAIN			
Region: p-Wert der Interaktion ^a : 0,028			
Nordamerika	7 -10,31 (1,75)	29 -2,56 (0,86)	-7,75 [-11,61;-3,89] <,001
Europa	19 -4,61 (1,06)	55 -1,17 (0,62)	-1,64 [-2,53;-0,75] -3,44 [-5,88;-1,01] 0,006
andere	10 -10,07 (1,47)	26 -1,44 (0,91)	-0,74 [-1,27;-0,21] -8,64 [-12,07;-5,20] <,001
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung, Baseline-Wert als Covariate sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

Hinsichtlich der Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation zeigte sich in der REGAIN Studie (ITT Population C) eine potenzielle Interaktion für das Merkmal Region (p = 0,028).

In den drei Subgruppen der Patienten aus Nordamerika, Europa und anderen Regionen zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant größere Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation unter Galcanezumab als unter Placebo. Die Richtung der Effektschätzer zugunsten von Galcanezumab war konsistent zu derjenigen der Hauptanalyse.

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht für Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline			
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse			
Geschlecht: p-Wert der Interaktion ^a : 0,045			
Weiblich	31 -2,52 (0,64)	35 0,05 (0,60)	-2,57 [-4,20;-0,95] 0,002
Männlich	3 0,22 (1,96)	3 -2,99 (1,91)	-0,71 [-1,21;-0,22] 3,22 [-2,20;8,64] 0,240 0,77 [-0,58;2,12]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung, Studie, Baseline-Wert als Covariate sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

Auf eine Interpretation der Subgruppenanalyse wird verzichtet, da die Subgruppe der männlichen Patienten weniger als zehn Patienten umfasste und daher die Ergebnisse nicht sinnvoll zu interpretieren sind (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse nach Alter und Region für Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität - $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6					
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse					
Alter: p-Wert der Interaktion ^a : 0,032					
18-40	10 39,95 [28,18;53,00]	6 24,86 [13,26;41,72]	1,61 [0,83;3,11] 0,156	2,01 [0,79;5,12] 0,140	15,09 [-4,09;34,27] 0,121
> 40-50	12 43,01 [31,90;54,87]	22 14,30 [9,22;21,52]	3,01 [1,81;4,98] <,001	4,52 [2,27;9,00] <,001	28,71 [15,53;41,88] <,001
> 50-55	7 38,10 [24,59;53,73]	5 6,62 [1,61;23,44]	5,76 [1,39;23,87] 0,017	8,68 [1,76;42,82] 0,009	31,48 [13,98;48,97] <,001
> 55	5 66,77 [48,03;81,37]	5 6,62 [1,61;23,44]	10,09 [2,51;40,55] 0,001	28,36 [5,41;> 100] <,001	60,15 [40,69;79,62] <,001
Region: p-Wert der Interaktion ^a : 0,036					
Nordamerika	13 31,87 [22,31;43,25]	13 16,52 [9,72;26,68]	1,93 [1,05;3,54] 0,034	2,36 [1,08;5,15] 0,031	15,35 [1,86;28,85] 0,026
Europa	13 52,56 [41,33;63,54]	16 8,33 [4,17;15,97]	6,31 [3,10;12,82] <,001	12,19 [5,13;28,96] <,001	44,23 [31,61;56,85] <,001

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
andere	8 52,08 [37,90;65,94]	9 20,37 [11,53;33,44]	2,56 [1,40;4,68] 0,003	4,25 [1,75;10,32] 0,002	31,71 [13,62;49,80] <,001
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung, Studie und Subgruppe, sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Hinsichtlich der $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage zeigte sich in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse eine potenzielle Interaktion für die Merkmale Alter ($p = 0,032$) und Region ($p = 0,036$).

Alter

In den vier Subgruppen der 18-40-Jährigen, > 40-50-Jährigen, > 50-55-Jährigen und > 55-Jährigen wurde im GMB 120-Arm jeweils ein größerer mittlerer Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage als im Placebo-Arm ermittelt, wobei mit Ausnahme der Subgruppe der 18-40-Jährigen jeweils statistische Signifikanz erreicht wurde.

Region

Auch in den drei Subgruppen der Patienten aus Nordamerika, Europa und anderen Regionen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich der $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage.

Über alle Subgruppen beider Merkmale (d.h. Alter und Region) ist der Effekt zugunsten von Galcanezumab gleichgerichtet zur Hauptanalyse.

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse nach Alter, Aura zu Baseline, Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe und Geschlecht für Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität - $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3					
REGAIN					
Alter: p-Wert der Interaktion ^a : 0,012					
18-40	13 43,59 [32,97;54,83]	36 10,19 [6,78;15,03]	4,28 [2,66;6,87] <,001	6,81 [3,62;12,84] <,001	33,40 [21,58;45,23] <,001
> 40-50	9 25,93 [15,92;39,27]	39 5,13 [2,92;8,85]	5,06 [2,46;10,37] <,001	6,47 [2,77;15,13] <,001	20,80 [8,67;32,93] <,001
> 50-55	9 44,44 [31,76;57,89]	20 8,33 [4,52;14,87]	5,33 [2,73;10,42] <,001	8,80 [3,77;20,56] <,001	36,11 [21,84;50,38] <,001
> 55	5 13,33 [5,05;30,79]	15 15,56 [9,39;24,66]	0,86 [0,30;2,43] 0,770	0,84 [0,25;2,79] 0,769	-2,22 [-16,63;12,19] 0,761
Aura zu Baseline: p-Wert der Interaktion ^a : <,001					
Ja	15 26,67 [18,50;36,81]	49 14,29 [10,71;18,81]	1,87 [1,19;2,92] 0,006	2,18 [1,23;3,88] 0,008	12,38 [2,32;22,44] 0,016
Nein	21 41,27 [32,95;50,12]	61 4,37 [2,68;7,04]	9,44 [5,57;15,99] <,001	15,37 [8,28;28,55] <,001	36,90 [27,97;45,82] <,001

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe: p-Wert der Interaktion ^a : 0,002					
Ja	5 6,67 [1,65;23,29]	14 11,90 [6,49;20,83]	0,56 [0,13;2,44] 0,438	0,53 [0,11;2,60] 0,430	-5,24 [-16,63;6,16] 0,365
Nein	31 39,78 [32,95;47,05]	96 8,33 [6,32;10,91]	4,77 [3,45;6,62] <,001	7,27 [4,77;11,06] <,001	31,45 [24,00;38,90] <,001
Geschlecht: p-Wert der Interaktion ^a : 0,005					
Weiblich	34 33,33 [27,16;40,14]	97 9,62 [7,46;12,32]	3,46 [2,52;4,76] <,001	4,70 [3,13;7,04] <,001	23,71 [16,75;30,67] <,001
Männlich	2 66,67 [37,35;87,03]	13 2,56 [0,63;9,78]	26,00 [6,18;> 100] <,001	76,00 [11,80;> 100] <,001	64,10 [36,97;91,24] <,001
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Subgruppe, sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ zeigte sich in der REGAIN Studie (ITT Population C) jeweils eine potenzielle Interaktion für die Merkmale Alter ($p = 0,012$), Aura zu Baseline ($p < 0,001$), Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe ($p = 0,002$) und Geschlecht ($p = 0,005$).

Alter

In den drei Subgruppen der 18-40-Jährigen, > 40-50-Jährigen und > 50-55-Jährigen ergab sich im GMB 120-Arm jeweils ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ als im Placebo-Arm. In der kleinsten Subgruppe der Patienten > 55 Jahre war der mittlere Anteil der Patienten mit Ereignis zwischen den Behandlungsarmen ähnlich.

Aura zu Baseline

In den beiden Subgruppen der Patienten mit und ohne Aura zu Baseline war unter Galcanezumab jeweils ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage um $\geq 50\%$ zu beobachten.

Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe

In der größeren Subgruppe der Patienten ohne Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Galcanezumab, wohingegen sich in der kleineren Subgruppe der Patienten mit Begleitbehandlung kein Behandlungsarm-Unterschied ergab: die Breite der 95% KI der mittleren Anteile weist auf die geringe Fallzahl in dieser Subgruppe hin.

Geschlecht

In den beiden Subgruppen der weiblichen und männlichen Patienten ergab sich für Galcanezumab jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil bzgl. der Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage um $\geq 50\%$ im Vergleich zu Placebo.

Insgesamt waren über die einzelnen Merkmale und zugehörigen Merkmalsausprägungen die Effekte gleichgerichtet zu denjenigen der Hauptanalyse mit Ausnahme der kleinen Subgruppen der > 55-Jährigen und der Patienten mit Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe.

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse nach Alter, Ethnie II und Region für Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität - $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6					
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse					
Alter: p-Wert der Interaktion ^a : 0,007					
18-40	10 56,73 [43,64;68,95]	6 38,51 [23,81;55,66]	1,47 [0,91;2,39] 0,115	2,09 [0,88;5,01] 0,095	18,22 [-2,71;39,15] 0,087
> 40-50	12 65,59 [53,58;75,89]	22 19,23 [13,27;27,04]	3,41 [2,29;5,07] <,001	8,00 [4,10;15,64] <,001	46,35 [33,09;59,62] <,001

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
> 50-55	7 54,76 [39,45;69,22]	5 19,58 [8,86;37,87]	2,80 [1,27;6,16] 0,011	4,97 [1,64;15,05] 0,005	35,18 [14,10;56,26] 0,001
> 55	5 67,15 [48,20;81,78]	5 6,45 [1,57;23,01]	10,41 [2,58;42,04] 0,001	29,64 [5,61;> 100] <,001	60,70 [41,20;80,19] <,001
Ethnie II: p-Wert der Interaktion ^a : 0,035					
Weiß	24 65,44 [57,11;72,91]	31 19,07 [13,95;25,51]	3,43 [2,48;4,76] <,001	8,03 [4,80;13,44] <,001	46,37 [36,52;56,21] <,001
Andere Zugehörigkeit	10 49,98 [37,34;62,62]	7 28,57 [16,83;44,16]	1,75 [1,01;3,04] 0,047	2,50 [1,06;5,88] 0,036	21,41 [2,42;40,40] 0,028
Region: p-Wert der Interaktion ^a : 0,032					
Nordamerika	13 54,08 [42,50;65,24]	13 24,99 [16,41;36,14]	2,16 [1,38;3,40] 0,001	3,53 [1,74;7,16] <,001	29,09 [13,82;44,35] <,001
Europa	13 69,23 [57,96;78,60]	16 16,67 [10,37;25,68]	4,15 [2,57;6,71] <,001	11,25 [5,40;23,45] <,001	52,56 [39,66;65,47] <,001
andere	8 58,33 [43,83;71,53]	9 22,22 [12,94;35,46]	2,63 [1,49;4,61] 0,001	4,90 [2,04;11,78] <,001	36,11 [17,96;54,27] <,001
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung, Studie und Subgruppe, sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Hinsichtlich der $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage zeigte sich in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse eine potenzielle Interaktion für die Merkmale Alter ($p = 0,007$), Ethnie II ($p = 0,035$) und Region ($p = 0,032$).

Alter

In den vier Subgruppen der 18-40-Jährigen, > 40-50-Jährigen, > 50-55-Jährigen und > 55-Jährigen zeigte sich im GMB 120-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm jeweils ein größerer mittlerer Anteil von Patienten, die eine $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage erreichte. Mit Ausnahme der Subgruppe der Patienten von 18-40 Jahren erreichten die Behandlungsarm-Unterschiede statistische Signifikanz.

Ethnie II

In den beiden Subgruppen der weißen Patienten und Patienten anderer ethnischer Zugehörigkeit war der mittlere Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage unter Galcanezumab jeweils statistisch signifikant größer als unter Placebo.

Region

In den drei Subgruppen der Patienten aus Nordamerika, Europa und anderen Regionen zeigte sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich der $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage.

Über alle Subgruppen der einzelnen Merkmale Alter, Ethnie II und Region waren die Effektrichtungen zugunsten von Galcanezumab konsistent zu denjenigen der Hauptanalyse.

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse nach Alter und Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe für Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität - $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3					
REGAIN					
Alter: p-Wert der Interaktion ^a : 0,003					
18-40	13 51,28 [40,21;62,23]	36 10,19 [6,78;15,03]	5,03 [3,19;7,94] <,001	9,28 [4,94;17,45] <,001	41,10 [29,19;53,00] <,001
> 40-50	9 33,33 [22,03;46,95]	39 11,11 [7,65;15,87]	3,00 [1,77;5,09] <,001	4,00 [1,98;8,08] <,001	22,22 [8,90;35,54] 0,001
> 50-55	9 55,56 [42,11;68,24]	20 13,33 [8,30;20,74]	4,17 [2,48;7,00] <,001	8,13 [3,81;17,35] <,001	42,22 [27,51;56,93] <,001
> 55	5 20,00 [9,21;38,14]	15 20,00 [12,93;29,62]	1,00 [0,43;2,30] 1,000	1,00 [0,35;2,84] 1,000	0,00 [-16,67;16,67] 1,000
Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe: p-Wert der Interaktion ^a : 0,009					
Ja	5 13,33 [5,05;30,79]	14 11,90 [6,49;20,83]	1,12 [0,38;3,34] 0,838	1,14 [0,33;3,99] 0,838	1,43 [-12,69;15,55] 0,842
Nein	31 48,39 [41,23;55,61]	96 12,50 [10,02;15,49]	3,87 [2,97;5,04] <,001	6,56 [4,48;9,62] <,001	35,89 [28,15;43,63] <,001

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Subgruppe, sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Hinsichtlich der $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage zeigte sich in der REGAIN Studie (ITT Population C) eine potenzielle Interaktion für die Merkmale Alter ($p = 0,003$) und Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe ($p = 0,009$).

Alter

In den drei Subgruppen der 18-40-Jährigen, > 40-50-Jährigen und > 50-55-Jährigen ergab sich unter Galcanezumab jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil ggü. Placebo hinsichtlich der $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage. In der kleinsten Subgruppe der > 55-Jährigen zeigte sich kein Behandlungsarm-Unterschied.

Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe

In der Subgruppe der Patienten ohne Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe erreichte im GMB 120-Arm ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten eine $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage als im Placebo-Arm. In der kleineren Subgruppe der Patienten mit Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe wurde kein Behandlungsarm-Unterschied festgestellt.

Über die Subgruppen der einzelnen Merkmale waren die Effektrichtungen zugunsten von Galcanezumab konsistent zu denjenigen der Hauptanalyse, mit Ausnahme der Subgruppen der > 55-Jährigen und der Patienten mit Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe, welche die jeweils kleinste Stichprobengröße aufwiesen.

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht für Veränderung des PGI-S Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung des PGI-S Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline			
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse			
Geschlecht: p-Wert der Interaktion ^a : 0,024			
Weiblich	31 -1,09 (0,21)	33 -0,91 (0,20)	-0,18 [-0,74;0,37] 0,511 -0,15 [-0,64;0,33]
Männlich	3 -1,91 (0,64)	3 0,40 (0,62)	-2,32 [-4,09;-0,55] 0,011 -1,69 [-3,29;-0,09]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individuallaten); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; PGI-S: Patient Global Impression – Severity; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung, Studie, Baseline-Wert als Covariate sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

Auf eine Interpretation der Subgruppenanalyse wird verzichtet, da die Subgruppe der männlichen Patienten weniger als zehn Patienten umfasste und daher keine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse vorgenommen werden kann (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse nach Region für Veränderung des PGI-S Scores zu Monat 3 ggü. Baseline in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo
	N _x LS Mean (SE)	N _x LS Mean (SE)	Δ LS Mean [95% KI] p-Wert Hedges' g [95% KI]
Morbidität - Veränderung des PGI-S Scores zu Monat 3 ggü. Baseline			
REGAIN			
Region: p-Wert der Interaktion ^a : 0,007			
Nordamerika	7 -0,52 (0,44)	29 -1,01 (0,22)	0,50 [-0,48;1,48] 0,319
Europa	17 -0,98 (0,29)	49 -0,13 (0,17)	0,41 [-0,40;1,22] -0,85 [-1,50;-0,19] 0,012
andere	10 0,14 (0,37)	25 -0,61 (0,24)	-0,71 [-1,27;-0,15] 0,75 [-0,12;1,63] 0,091
			0,62 [-0,11;1,36]
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SE: Standard Error (Standardfehler). a: LS Mean und p-Wert, sowie SE und KI wurden mittels ANCOVA mit Termen für Behandlung, Baseline-Wert als Covariate sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Δ LS Mean entspricht der LS Mean Differenz zwischen den Behandlungsarmen. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.			

Hinsichtlich der Veränderung des PGI-S Scores zeigte sich in der REGAIN Studie (ITT Population C) eine potenzielle Interaktion für das Merkmal Region (p = 0,007).

In der Subgruppe der Patienten aus Europa zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Galcanezumab ggü. Placebo, in den Subgruppen der Patienten aus Nordamerika und anderen Regionen ergaben sich keine Behandlungsarm-Unterschiede hinsichtlich der Veränderung des PGI-S Scores.

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse nach Region für Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score $\geq 25,0$ gemittelt über Monat 4-6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität - Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score $\geq 25,0$ gemittelt über Monat 4-6					
EVOLVE-2					
Region: p-Wert der Interaktion ^a : 0,011					
Nordamerika	6 38,89 [19,39;62,73]	3 44,44 [17,18;75,52]	0,87 [0,34;2,28] 0,780	0,80 [0,15;4,20] 0,783	-5,56 [-46,11;35,00] 0,784
Europa	13 76,92 [60,81;87,75]	14 16,67 [8,00;31,51]	4,62 [2,26;9,45] <,001	16,67 [5,38;51,63] <,001	60,26 [42,42;78,09] <,001
andere	8 41,67 [23,70;62,16]	9 18,52 [7,74;38,11]	2,25 [0,87;5,80] 0,091	3,14 [0,86;11,52] 0,083	23,15 [-2,07;48,37] 0,071
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Subgruppe, sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Auf eine Interpretation der Subgruppenanalyse nach Region in der EVOLVE-2 Studie (ITT Population C) wird verzichtet, da die Subgruppe der nordamerikanischen Patienten weniger als zehn Patienten umfasste und daher keine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse vorgenommen werden kann (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse nach Alter und Region für Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score $\geq 8,3$ gemittelt über Monat 4-6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Morbidität - Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score $\geq 8,3$ gemittelt über Monat 4-6					
EVOLVE-2					
Alter: p-Wert der Interaktion ^a : 0,031					
18-40	8 58,33 [37,81;76,32]	3 88,89 [48,58;98,55]	0,66 [0,43;1,00] 0,050	0,18 [0,02;1,73] 0,133	-30,56 [-59,81;-1,30] 0,041
> 40-50	9 81,48 [61,86;92,27]	16 54,17 [39,74;67,93]	1,50 [1,09;2,08] 0,015	3,72 [1,17;11,83] 0,027	27,31 [6,42;48,21] 0,012
> 50-55	7 61,90 [39,66;80,07]	4 8,33 [1,10;42,70]	7,43 [1,05;52,68] 0,045	17,87 [1,81;> 100] 0,015	53,57 [26,85;80,29] <,001
> 55	3 88,89 [48,58;98,55]	3 44,44 [17,16;75,55]	2,00 [0,91;4,39] 0,083	10,00 [0,80;> 100] 0,073	44,44 [4,97;83,92] 0,028
Region: p-Wert der Interaktion ^a : 0,007					
Nordamerika	6 61,11 [37,27;80,61]	3 88,89 [48,64;98,54]	0,69 [0,44;1,07] 0,098	0,20 [0,02;2,05] 0,169	-27,78 [-59,06;3,50] 0,080

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	N _x Mittl. Anteil in % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Europa	13 82,05 [66,38;91,37]	14 38,10 [24,51;53,84]	2,15 [1,41;3,29] <,001	7,43 [2,59;21,34] <,001	43,96 [24,46;63,45] <,001
andere	8 58,33 [37,84;76,30]	9 55,56 [36,45;73,15]	1,05 [0,64;1,71] 0,842	1,12 [0,36;3,50] 0,842	2,78 [-25,15;30,71] 0,842
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; Mittl.: mittlerer; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); N_x: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko. a: Mittlerer Anteil in %, RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einem gruppierten Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Subgruppe, sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF imputiert.					

Auf eine Interpretation der Subgruppenanalysen nach Alter und Region in der EVOLVE-2 Studie (ITT Population C) wird verzichtet, da die Subgruppe der nordamerikanischen Patienten und der über 55-Jährigen weniger als zehn Patienten umfasste und daher keine Interpretation der Ergebnisse vorgenommen werden kann (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse nach monatlichen Migränekopfschmerztagen zu Baseline für den Anteil der Patienten mit UE von besonderem Interesse nach SOC in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Sicherheit - UE von besonderem Interesse nach SOC					
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Monatliche Migränekopfschmerztage zu Baseline: p-Wert der Interaktion ^a : 0,029					
< 8	1/9 (11,1)	3/14 (21,4)	0,67 [0,11; 4,04] 0,661	0,63 [0,08; 5,05] 0,657	-6,03 [-31,79;19,74] 0,642
≥ 8	11/25 (44,0)	1/24 (4,2)	8,13 [1,53; 43,15] 0,015	13,72 [2,09; 89,99] 0,007	38,58 [16,94;60,23] <,001
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis. a: RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einer logistischen Regression mit einem Term für Behandlung und Subgruppe, sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt. Meta-Analyse auf Basis patienten-individueller Daten.					

Hinsichtlich der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach SOC zeigte sich in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse eine potenzielle Interaktion für das Merkmal monatliche Migränekopfschmerztage zu Baseline ($p = 0,029$).

In der Subgruppe der Patienten mit ≥ 8 monatlichen Migränekopfschmerztagen zu Baseline hatte im GMB-Arm ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts als im Placebo-Arm. In der kleineren Subgruppe von Patienten mit < 8 monatlichen Migränekopfschmerztagen ließen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede beobachten.

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse nach Region für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)

Zielgröße - Endpunkt Studie Merkmal	GMB	Placebo	GMB vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Sicherheit - jegliche UE					
REGAIN					
SUE					
Region: p-Wert der Interaktion ^a : <,001					
Nordamerika	0/7 (0,0)	0/29 (0,0)	n.e.	n.e.	0,00
Europa	1/19 (5,3)	0/55 (0,0)	n.e.	n.e.	5,26 [-4,86;15,39] 0,306
andere	0/10 (0,0)	0/26 (0,0)	n.e.	n.e.	0,00
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht evaluierbar; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. a: RR, OR und RD mit p-Wert, sowie KI wurden aus einer logistischen Regression mit einem Term für Behandlung und Subgruppe, sowie für die Interaktion von Subgruppe mit Behandlung bestimmt.					

Auf eine Interpretation der Subgruppenanalyse zu SUE nach Region in der REGAIN Studie (Safety Population C) wird verzichtet, da bis auf einen Patienten in der Subgruppe Europa im Placebo-Arm kein weiterer Patient ein SUE hatte (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen

In Tabelle 4-123, Tabelle 4-124 und Tabelle 4-125 sind die Effektrichtungen der Ergebnisse dargestellt, um eine potenzielle Effektmodifikation einzelner Subgruppenmerkmale auf die Studienergebnisse zu bewerten.

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

Tabelle 4-123: Übersicht über relevante Subgruppeneffekte der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Subgruppen				Hauptanalyse
Geschlecht	weiblich (N = 66)	männlich (N = 6)			
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline	+	-/-			+
Veränderung des PGI-S Scores gemittelt über Monat 4-6 ggü. Baseline	-/-	+			-/-
Alter	18-40 (N = 16)	> 40-50 (N = 34)	> 50-55 (N = 12)	> 55 (N = 10)	
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6	-/-	+	+	+	+
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6	-/-	+	+	+	+
Monatliche Migränekopfschmerzstage zu Baseline (Anzahl)	< 8 (N = 23)		≥ 8 (N = 49)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-/-		–		-/-
Region	Nordamerika (N = 26)	Europa (N = 29)	andere (N = 17)		
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6	+	+	+		+
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6	+	+	+		+
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6	+	+	+		+

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

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Subgruppen		Hauptanalyse
Ethnie II	weiß (N = 55)	andere Zugehörigkeit (N = 17)	
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztag gemittelt über Monat 1-6	+	+	+
LS: Least Square; N: Anzahl der Patienten im Subgruppenmerkmal; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: relatives Risiko. + Galcanezumab signifikant überlegen ($p < 0,05$) -/- kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p > 0,1$) – Galcanezumab signifikant unterlegen ($p < 0,05$). Die Bewertung der Effektrichtung basiert auf dem RR bzw. dem Δ LS Mean zwischen den Behandlungsarmen in den jeweiligen Merkmalsausprägungen bzw. in der Hauptanalyse.			

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

Tabelle 4-124: Übersicht über relevante Subgruppeneffekte für MSQ-basierte Endpunkte in der EVOLVE-2 Studie

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Subgruppen				Hauptanalyse
	18-40 (N = 11)	> 40-50 (N = 25)	> 50-55 (N = 11)	> 55 (N = 6)	
Alter					
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score $\geq 8,3$ gemittelt über Monat 4-6	(-)	+	+	(+)	+
Region	Nordamerika (N = 9)	Europa (N = 27)	andere (N = 17)		
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score $\geq 25,0$ gemittelt über Monat 4-6	-/-	+	(+)		+
Anteil der Patienten mit Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score $\geq 8,3$ gemittelt über Monat 4-6	(-)	+	-/-		+
LS: Least Square; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); N: Anzahl der Patienten im Subgruppenmerkmal; RR: relatives Risiko. + Galcanezumab signifikant überlegen ($p < 0,05$) (+) Galcanezumab tendenziell überlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) -/- kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p > 0,1$) (-) Galcanezumab tendenziell unterlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) – Galcanezumab signifikant unterlegen ($p < 0,05$). Die Bewertung der Effektrichtung basiert auf dem RR bzw. dem Δ LS Mean zwischen den Behandlungsarmen in den jeweiligen Merkmalsausprägungen bzw. in der Hauptanalyse.					

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

Tabelle 4-125: Übersicht über relevante Subgruppeneffekte der REGAIN Studie

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Subgruppen				Hauptanalyse
Geschlecht	weiblich (N = 131)	männlich (N = 15)			
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3	+	+			+
Alter	18-40 (N = 49)	> 40-50 (N = 48)	> 50-55 (N = 29)	> 55 (N = 20)	
Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3	+	+	+	-/-	+
Anteil der Patienten mit 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3	n.e.	n.e.	n.e.	-/-	-/-
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3	+	+	+	-/-	+
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3	+	+	+	-/-	+
Aura zu Baseline	ja (N = 64)	nein (N = 82)			
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3	+	+			+
Begleitbehandlung zur Migräne-Prophylaxe	ja (N = 19)	nein (N = 127)			
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3	-/-	+			+
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3	-/-	+			+

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

Subgruppenmerkmal Endpunkt	Subgruppen			Hauptanalyse
Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline	ja (N = 97)	nein (N = 48)		
Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3	+	+		+
Region	Nordamerika (N = 36)	Europa (N = 74)	andere (N = 36)	
Anteil der Patienten mit $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3	+	-/-	+	+
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-3 ggü. Baseline	+	+	+	+
Veränderung des PGI-S Scores zu Monat 3 ggü. Baseline	-/-	+	(-)	-/-
SUE ^a	-/-	-/-	-/-	-/-
Ethnie I	hispanisch oder lateinamerikanisch (N = 39)	andere (N = 97)	nicht berichtet (N = 10)	
Anteil der Patienten mit $\geq 75\%$ Reduktion monatlicher Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-3	+	+	n.e.	+
LS: Least Square; N: Anzahl der Patienten im Subgruppenmerkmal; n.e.: nicht evaluierbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. a: Die Bewertung der Effektrichtung basiert auf den Ergebnissen der RD. + Galcanezumab signifikant überlegen ($p < 0,05$) (+) Galcanezumab tendenziell überlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) -/- kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p > 0,1$) (-) Galcanezumab tendenziell unterlegen ($0,05 \leq p < 0,1$) – Galcanezumab signifikant unterlegen ($p < 0,05$) Die Bewertung der Effektrichtung basiert auf dem RR bzw. dem Δ LS Mean zwischen den Behandlungsarmen in den jeweiligen Merkmalsausprägungen bzw. in der Hauptanalyse.				

Wie aus den Zusammenfassungen (Tabelle 4-123, Tabelle 4-124, Tabelle 4-125) ersichtlich, lässt sich kein konsistentes Bild für Effektmodifikationen in einzelnen Subgruppen über eine hinreichende Anzahl von Endpunkten erkennen.

In der Mehrzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen mit Interaktions-p-Wert $< 0,05$ waren die jeweiligen Effekte gleichgerichtet zu denjenigen der Hauptanalyse. Waren die Effekte in einer Subgruppe nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse, betraf dies häufiger solche Subgruppen mit der kleinsten Stichprobengröße innerhalb des entsprechenden Merkmals.

Für das Subgruppenmerkmal Alter lagen sowohl in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse als auch in der REGAIN Studie potenzielle Interaktionen über mehrere Migränekopfschmerztag- und Kopfschmerztag-basierte Endpunkte vor. Ein altersabhängiger Effekt war jedoch nicht konsistent über alle Responderanalysen beobachtbar. Zudem tritt der Effekt für die Mehrheit der Endpunkte in der ITT Population nicht auf [76].

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.

Die frühe Nutzenbewertung für Galcanezumab in der Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, basiert auf den pivotalen Phase 3 Studien EVOLVE-1, -2 und REGAIN [13-15].

Bei den Studien handelt es sich um multizentrische, multinationale, placebokontrollierte RCT mit doppelblindem Parallelgruppen-Design. In den Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Galcanezumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit episodischer (EVOLVE-1 und -2 Studien) und chronischer Migräne (REGAIN Studie) untersucht. Die EVOLVE-1 und -2 Studien wurden als Schwesterstudien mit derselben Fragestellung und identischem Studiendesign konzipiert, jedoch in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus EVOLVE-1 und -2 erfolgte daher auch mittels IPD-Meta-Analyse, d.h. einer Meta-Analyse basierend auf individuellen Patientendaten.

Die ITT Population der jeweiligen Studien wurde für die vorliegende frühe Nutzenbewertung modifiziert, um die Anforderungen der Patientenpopulation gemäß Fragestellung C zu erfüllen (resultierend in der ITT / Safety Population C). Hierzu wurden anhand des eCRF solche Patienten in der jeweiligen ITT Population identifiziert und von der Auswertung ausgeschlossen, die entweder Prophylaktika-naiv waren oder nur eine vorherige Prophylaxe erhielten oder auf ≥ 2 Migräne-Prophylaxen nicht oder nur unzureichend angesprochen haben, oder diese nicht vertragen haben, wenn nicht mindestens zwei dieser Therapien den vom G-BA festgelegten Vortherapien (Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin) entsprachen. Außerdem wurden Patienten im GMB 240-Arm nicht in der Auswertung berücksichtigt, da die monatliche 240 mg Dosis nicht der zulassungskonformen Dosierung von Galcanezumab entspricht.

Die frühe Nutzenbewertung von Galcanezumab gemäß Fragestellung C erfolgte ggü. der vom G-BA benannten ZVT BSC (Placebo).

Die Darstellungen des Vergleichs von Galcanezumab ggü. Placebo beziehen sich jeweils auf die ITT Population C bzw. die Safety Population C der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien.

In der ITT Population C der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien waren jeweils mehr als 90% der Patienten weiblich, in Bezug auf die ethnische Zugehörigkeit mehrheitlich weiß (mindestens 70%) und hatten ein mittleres Alter von ca. 45 Jahren. Der Anteil der europäischen Patienten lag in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei 40% bzw. bei 50% in der REGAIN.

Im Durchschnitt hatten die Patienten die Migräne bereits seit ca. 20 Jahren vor Studienbeginn. Die durchschnittliche Anzahl monatlicher Migränekopfschmerztag zu Baseline lag bei episodischen Migräne-Patienten (EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) bei etwa neun Tagen, während Patienten mit chronischer Migräne (REGAIN) durchschnittlich ca. 19 Migränekopfschmerztag pro Monat aufwiesen.

Von den Vortherapien wie in Fragestellung C spezifiziert, war in den EVOLVE-1 und -2 Studien in beiden Behandlungsarmen der Anteil der Patienten mit vorheriger Topiramat-Therapie mit > 90% am größten, gefolgt von Vortherapien mit Amitriptylin und Propranolol (jeweils > 50%) (siehe Tabelle 4-20).

In der ITT Population C der REGAIN Studie zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Vortherapien (siehe Tabelle 4-21).

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen in den jeweiligen Galcanezumab Studien vergleichbar.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie auf Ebene der berichteten Endpunkte wurde als niedrig eingestuft.

Die frühe Nutzenbewertung von Galcanezumab erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Ergebnisse der zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte werden für die mittels IPD-Meta-Analyse zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien (kurz: EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse; sofern nicht abweichend spezifiziert) und für die REGAIN Studie, jeweils in der zugehörigen ITT Population C wie folgt zusammengefasst (siehe auch Tabelle 4-135 in Abschnitt 4.4.2):

Mortalität

Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse in der Safety Population C ausgewertet.

In den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Monatliche Migränekopfschmerztage

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)

Zu Baseline war die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage im GMB 120- und Placebo-Arm vergleichbar (9,07 [2,92] vs. 8,70 [2,81]).

Unter Galcanezumab zeigte sich über Monat 1-6 jeweils ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% als unter Placebo ($\geq 50\%$ Reduktion: 60,88% vs. 14,22%; RR = 4,28; 95% KI [3,03; 6,04]; $p < 0,001$; $\geq 75\%$ Reduktion: 38,16% vs. 3,90%; RR = 9,78; 95% KI [4,97; 19,24]; $p < 0,001$, 100% Reduktion: 17,64% vs. 1,75%; RR = 10,06; 95% KI [3,58; 28,29]; $p < 0,001$). Die Ergebnisse der Einzelstudien waren konsistent zu denen der IPD-Meta-Analyse.

Die Sensitivitätsanalysen zu den Einzelmonaten zeigten konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen. Der Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich der $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage war bereits zu Monat 1 statistisch signifikant.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

REGAIN (ITT Population C)

Zu Baseline war die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage im GMB 120- und Placebo-Arm vergleichbar (20,45 [4,84] vs. 19,34 [4,75]).

Ein jeweils statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ über Monat 1-3 ergab sich ebenfalls in der ITT Population C der REGAIN Studie ($\geq 30\%$ Reduktion: 55,56% vs. 21,82%; RR = 2,55; 95% KI [2,11; 3,08]; $p < 0,001$; $\geq 50\%$ Reduktion: 41,67% vs. 10,00%; RR = 4,17; 95% KI [3,15; 5,51]; $p < 0,001$; $\geq 75\%$ Reduktion: 9,26% vs. 2,42%; RR = 3,82; 95% KI [2,00; 7,28]; $p < 0,001$). Für die 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; sie wurde nur in Einzelfällen erreicht.

In Sensitivitätsanalysen zeigte sich für die Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um $\geq 30\%$ und $\geq 50\%$ jeweils bereits zu Monat 1 ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Monatliche Migränekopfschmerzstunden*EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)*

Zu Baseline zeigte sich eine mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden von 54,96 (39,34) im GMB 120-Arm und von 60,61 (43,34) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden über Monat 1-6 ggü. Baseline war im GMB 120-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm (-28,59 [5,29] vs. -0,96 [4,88]) mit einer Differenz $\Delta = -27,63$ (95% KI [-40,80; -14,46]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,90; 95% KI [-1,38; -0,42]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren konsistent zu denen der IPD-Meta-Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

REGAIN (ITT Population C)

Zu Baseline betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden 144,78 (99,73) im GMB 120-Arm und 144,10 (90,61) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden über Monat 1-3 ggü. Baseline betrug -67,05 (9,44) im GMB 120-Arm und -11,47 (5,40) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -55,59$; 95% KI [-77,09; -34,08]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,98; 95% KI [-1,37; -0,59]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Monatliche Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation*EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)*

Zu Baseline betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation 7,81 (3,73) im GMB 120-Arm und 6,85 (3,41) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation über Monat 1-6 ggü. Baseline war im GMB 120-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm (-3,40 [0,67] vs. -0,36 [0,62]) mit einer Differenz $\Delta = -3,04$; 95% KI [-4,72; -1,36]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,78; 95% KI [-1,25; -0,30]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren konsistent zu denen der IPD-Meta-Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

REGAIN (ITT Population C)

Zu Baseline betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation 17,26 (5,35) im GMB 120-Arm und 15,40 (6,08) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation über Monat 1-3 ggü. Baseline betrug -7,19 (0,80) im GMB 120-Arm und -1,61 (0,46) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -5,58$; 95% KI [-7,41; -3,75]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -1,16; 95% KI [-1,56; -0,76]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Monatliche Migränekopfschmerzstage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen*EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)*

Zu Baseline zeigte sich eine mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen von 3,84 (3,38) im GMB 120-Arm und von 3,65 (3,65) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen über Monat 1-6 ggü. Baseline war im GMB 120-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm (-1,76 [0,46] vs. -0,19 [0,42]) mit einer Differenz $\Delta = -1,57$ (95% KI [-2,71; -0,42]; $p = 0,008$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,58; 95% KI [-1,05; -0,12]. Die Spanne des 95% KI überdeckte den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise, weshalb ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden kann. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren konsistent zu denen der IPD-Meta-Analyse.

Zu Baseline zeigte sich eine mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie von 5,97 (4,25) im GMB 120-Arm und von 5,62 (4,39) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie über Monat 1-6 ggü. Baseline war im GMB 120-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm (-2,33 [0,64] vs. -0,23 [0,59]) mit einer Differenz $\Delta = -2,10$ (95% KI [-3,68; -0,52]; $p = 0,010$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,57; 95% KI [-1,04; -0,10]. Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckte, kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren konsistent zu denen der IPD-Meta-Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

REGAIN (ITT Population C)

Zu Baseline betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen 9,19 (6,84) im GMB 120-Arm und 8,84 (6,64) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen über Monat 1-3 ggü. Baseline betrug -3,66 (0,66) im GMB 120-Arm und -1,63 (0,38) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -2,02$; 95% KI: [-3,52; -0,52]; $p = 0,008$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,51; 95% KI [-0,89; -0,13]. Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckte, kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden.

Zu Baseline betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie 14,08 (8,27) im GMB 120-Arm und 14,31 (7,68) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie betrug -4,95 (0,81) im GMB 120-Arm und -1,32 (0,46) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -3,62$; 95% KI [-5,46; -1,78]; $p < 0,001$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,74; 95% KI [-1,13; -0,36]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, somit lag ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Monatliche Migränekopfschmerzstage mit Aura*EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)*

Zu Baseline zeigte sich eine mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura von 1,15 (2,12) im GMB 120-Arm und von 1,39 (2,90) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung monatlicher Migränekopfschmerzstage mit Aura über Monat 1-6 ggü. Baseline war im GMB 120-Arm und Placebo-Arm nur geringfügig unterschiedlich (-0,31 [0,44] vs. 0,03 [0,40]; Differenz $\Delta = -0,35$; 95% KI [-1,43; 0,74]; $p = 0,528$). Die Ergebnisse der Einzelstudien waren konsistent zu denen der IPD-Meta-Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

REGAIN (ITT Population C)

Zu Baseline betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura 4,50 (8,02) im GMB 120-Arm und 2,77 (4,75) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura über Monat 1-3 ggü. Baseline betrug -1,54 (0,47) im GMB 120-Arm und -0,74 (0,27) im Placebo-Arm. Der geringfügige Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erreichte keine statistische Signifikanz (Differenz $\Delta = -0,80$; 95% KI [-1,87; 0,26]; $p = 0,137$).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Monatliche Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)

Zu Baseline zeigte sich eine mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen von 3,02 (3,76) im GMB 120-Arm und von 2,43 (2,86) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung monatlicher Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen betrug -1,28 (0,48) im GMB 120-Arm und -0,11 (0,44) im Placebo-Arm. Dieser numerische Vorteil zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -1,17$; 95% KI [-2,37; 0,03]) erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,055$). Die Ergebnisse der Einzelstudien waren konsistent zu denen der IPD-Meta-Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

REGAIN (ITT Population C)

Zu Baseline betrug die mittlere (SD) Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen 9,47 (7,97) im GMB 120-Arm und 7,44 (7,47) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen über Monat 1-3 ggü. Baseline betrug -3,36 (0,70) im GMB 120-Arm und -1,11 (0,40) im Placebo-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz $\Delta = -2,26$; 95% KI [-3,85; -0,66]; $p = 0,006$). Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,54; 95% KI [-0,91; -0,16]. Da die Spanne des 95% KI den Bereich zwischen -0,2 bis 0,2 teilweise überdeckte, kann ein irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen werden.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Monatliche Kopfschmerzstage

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)

Zu Baseline hatten Patienten eine mittlere (SD) Anzahl monatlicher Kopfschmerzstage von 10,62 (3,25) im GMB 120-Arm und von 10,34 (2,99) im Placebo-Arm.

Über Monat 1-6 war der mittlere Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ im GMB 120-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo-Arm (44,61% vs. 14,03%; RR = 3,18; 95% KI [2,21; 4,57]; $p < 0,001$). Die Ergebnisse der Einzelstudien waren konsistent zu denen der IPD-Meta-Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

REGAIN (ITT Population C)

Zu Baseline betrug die mittlere (SD) Anzahl monatlicher Kopfschmerztage 21,79 (4,85) im GMB 120-Arm und 21,84 (3,94) im Placebo-Arm.

Auch in der ITT Population C der REGAIN Studie trat über Monat 1-3 ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ auf (35,19% vs. 8,79%; RR = 4,00; 95% KI [2,94; 5,45]; $p < 0,001$).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Monatliche mittelgradige bis schwere Kopfschmerztage

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)

Zu Baseline hatten Patienten eine mittlere (SD) Anzahl monatlicher mittelgradiger bis schwerer Kopfschmerztage von 7,4 (3,42) im GMB 120-Arm und von 6,7 (3,11) im Placebo-Arm.

Unter Galcanezumab zeigte sich über Monat 1-6 ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ als unter Placebo (60,86% vs. 20,84%; RR = 2,92; 95% KI [2,20; 3,87]; $p < 0,001$). Die Ergebnisse der Einzelstudien waren konsistent zu denen der IPD-Meta-Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

REGAIN (ITT Population C)

Zu Baseline betrug die mittlere (SD) Anzahl monatlicher mittelgradiger bis schwerer Kopfschmerztage 16,8 (5,98) im GMB 120-Arm und 16,0 (5,12) im Placebo-Arm.

Über Monat 1-3 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ (43,52% vs. 12,42%; RR = 3,50; 95% KI [2,71; 4,52]; $p < 0,001$).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Patient Global Impression – Severity Score

Der PGI-S Score misst das Krankheitsempfinden des Patienten mittels eines Patientenfragebogens. Die Ausprägung der Migräne wird auf einer Skala von 1-7 beurteilt (von 1 [normal, überhaupt nicht krank] bis 7 [äußerst krank]).

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)

Zu Baseline zeigte sich ein mittlerer (SD) PGI-S Score von 4,24 (1,39) im GMB 120-Arm und von 4,89 (0,92) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung des PGI-S Scores über Monat 4-6 ggü. Baseline war im GMB 120-Arm statistisch nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zum Placebo-Arm (-1,15 [0,21] vs. -0,79 [0,20]; Differenz Δ = -0,36; 95% KI [-0,91; 0,19]; p = 0,193). Die Ergebnisse der Einzelstudien waren konsistent zu denen der IPD-Meta-Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

REGAIN (ITT Population C)

Zu Baseline zeigte sich ein mittlerer (SD) PGI-S Score von 4,97 (1,11) im GMB 120-Arm und von 5,00 (1,22) im Placebo-Arm.

Die mittlere (SE) Veränderung des PGI-S Scores zu Monat 3 ggü. Baseline betrug -0,57 (0,21) im GMB 120-Arm und -0,49 (0,12) im Placebo-Arm und war damit zwischen den Armen relativ ähnlich (Differenz Δ = -0,07; 95% KI [-0,55; 0,41]; p = 0,766).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Patient Global Impression – Improvement Score

Mittels PGI-I erfolgt die Beurteilung der Veränderung der Migräne seit Beginn der Gabe der Prüfintervention auf einer Skala von 1-7 (von 1 [sehr viel besser] bis 7 [sehr viel schlechter]).

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (ITT Population C)

Der mittlere (SE) PGI-I Score über Monat 1-6 war im GMB 120-Arm statistisch signifikant niedriger als im Placebo-Arm (2,31 [0,19] vs. 3,64 [0,17]) mit einer Differenz Δ = -1,33; 95% KI [-1,79; -0,87]; p < 0,001. Die Schätzung des Hedges' g ergab -1,23; 95% KI [-1,73; -0,73]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren konsistent zu denen der IPD-Meta-Analyse.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

REGAIN (ITT Population C)

Der mittlere (SE) PGI-I Score über Monat 1-3 war im GMB 120-Arm statistisch signifikant niedriger als im Placebo-Arm (2,92 [0,15] vs. 3,62 [0,09]) mit einer Differenz $\Delta = -0,69$; 95% KI [-1,03; -0,35]; $p < 0,001$. Die Schätzung des Hedges' g ergab -0,78; 95% KI [-1,17; -0,39]. Die Spanne des 95% KI lag vollständig unter -0,2, womit es sich um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen handelte.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*

Anhand der Subdomänen des validierten indikationsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens MSQ wird beurteilt, wie stark die Migräne tägliche Aktivitäten einschränkt, die Durchführung täglicher Aktivitäten verhindert und das psychische Befinden des Patienten beeinflusst. Der Wertebereich umfasst 0-100 Punkte, wobei ein höherer Score eine bessere Lebensqualität des Patienten anzeigt.

Die Ergebnisse der MSQ-basierten Endpunkte variierten zwischen den EVOLVE-1 und -2 Studien, wie die Heterogenitätstests zeigten. Daher wurden für die Nutzenableitung nicht die Resultate aus der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse herangezogen, sondern es wurde auf die Resultate der Einzelstudien zurückgegriffen. Da die ITT Population C der EVOLVE-1 Studie nur einen sehr geringen Stichprobenumfang umfasste (GMB 120 vs. Placebo: 7 vs. 10 Patienten) und die Endpunkte basierend auf dem MSQ in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität weiche Endpunkte mit generell hoher interindividueller Variabilität darstellen, waren die Ergebnisse aus der EVOLVE-1 Studie nicht aussagekräftig. Daher wurde die Nutzenableitung basierend auf den Ergebnissen der EVOLVE-2 Studie vorgenommen, da die ITT Population C dieser Studie einen größeren Stichprobenumfang (GMB 120 vs. Placebo: 27 vs. 28 Patienten) aufweist, Patienten aus Europa beinhaltet und somit aussagekräftigere Ergebnisse liefert.

EVOLVE-2 (ITT Population C)

In der ITT Population C der EVOLVE-2 Studie zeigte sich über Monat 4-6 unter Galcanezumab ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 25,0$ (58,02% vs. 20,51%; RR = 2,83; 95% KI [1,74; 4,60]; $p < 0,001$).

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo wurde ebenfalls hinsichtlich der Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ festgestellt (70,37% vs. 50,00%; RR = 1,41; 95% KI [1,07; 1,84]; $p = 0,014$).

Bezüglich der Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores zeigte sich ein geringfügiger numerischer Vorteil für Galcanezumab im Vergleich zu Placebo (MID $\geq 12,2$: 56,79% vs. 50,00%; RR = 1,14; 95% KI [0,84; 1,53]; $p = 0,397$).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

REGAIN (ITT Population C)

In der ITT Population C der REGAIN Studie zeigte sich zu Monat 3 unter Galcanezumab ein numerisch größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 17,14$ als unter Placebo (55,88% vs. 41,75%; RR = 1,34; 95% KI [0,92; 1,96]; p = 0,131).

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. Placebo ergab sich für die Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ (64,71% vs. 46,60%; RR = 1,39; 95% KI [1,00; 1,92]; p = 0,048).

Bezüglich der Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ zeigte sich ein numerischer Vorteil für Galcanezumab im Vergleich zu Placebo (64,71% vs. 50,49%; RR = 1,28; 95% KI [0,93; 1,76]; p = 0,123).

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation

Sicherheit

EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse (Safety Population C)

In der Safety Population C gemäß der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse hatten 85,3% der Patienten im GMB 120-Arm und 73,7% der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE jeglichen Grads (RR = 1,16; 95% KI [0,91; 1,47]; p = 0,228).

Ein Patient im Placebo-Arm hatte ein SUE (RR = 0,36; 95% KI [0,01; 9,20]; p = 0,533). Bei dem SUE handelte es sich um eine therapieresistente schwere Migräne.

Keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund eines UE ab.

Von den UE von besonderem Interesse traten gemäß EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse für die SOCs Infektionen und parasitäre Erkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede auf. Für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Galcanezumab beobachtet (35,3% vs. 10,5%; RR = 3,36; 95% KI [1,17; 9,64]; p = 0,025). Der überwiegende Anteil der Ereignisse war leichter Ausprägung, in beiden Behandlungsarmen trat jeweils ein Ereignis mit schwerer Ausprägung auf.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

REGAIN (Safety Population C)

In der Safety Population C der REGAIN Studie trat bei 69,4% der Patienten im GMB 120-Arm und bei 52,7% der Patienten im Placebo-Arm mindestens ein UE jeglichen Grads auf (RR = 1,32; 95% KI [0,99; 1,75]; p = 0,056).

Ein SUE trat bei einem Patienten im GMB 120-Arm und bei keinem Patienten im Placebo-Arm auf (RR = 5,64; 95% KI [0,21; 153,10]; p = 0,302). Bei dem SUE handelte es sich um Darmkrebs.

Im Placebo-Arm brach ein Patient aufgrund einer Verschlechterung der Migränekopfschmerzen die Behandlung ab, im GMB 120-Arm brach kein Patient die Behandlung aufgrund von UE ab.

UE von besonderem Interesse nach den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems traten in den Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort nach SOC zeigten sich bei 27,8% der Patienten im GMB 120-Arm und bei 12,7% der Patienten im Placebo-Arm (RR = 2,18; 95% KI [1,06; 4,51]; p = 0,035). Die Mehrheit der Ereignisse war leichter Ausprägung, keines der Ereignisse hatte eine schwere Ausprägung.

Der Anteil der Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums lag mit 13,9% im GMB 120-Arm höher als im Placebo-Arm mit 3,6% (RR = 3,82; 95% KI [1,07; 13,61]; p = 0,039). Der überwiegende Anteil der Ereignisse war leichter Ausprägung. Ein Ereignis im Placebo-Arm, aber keines der Ereignisse im GMB 120-Arm, war schwerwiegend.

Ein geringerer Nutzen ist hinsichtlich der beiden oben genannten SOC nicht ableitbar, da - der IQWiG Methodik folgend - die obere Grenze der 95% KI der jeweiligen inversen RR nahe 1,0 lag.

In der Subgruppenauswertung zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Ergebnisse aus der ITT Population C im Kontext der Ergebnisse aus der ITT Population

Im Vergleich zur ITT Population der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien war in der modifizierten ITT Population C jeweils die Effektstärke von Galcanezumab hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag größer. Eine ähnliche Beobachtung ergab eine im Rahmen der Zulassung durchgeführte Subgruppenanalyse bei Patienten, die auf mindestens zwei vorherige prophylaktische Behandlungen nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben (diese Subgruppe enthielt im Gegensatz zur ITT Population C auch Vorthapien, die nicht den vom G-BA festgelegten Vorthapien entsprachen). Eine größere Effektstärke bei Patienten mit Versagen auf mindestens zwei vorherige Therapien ließ sich im Wesentlichen auf ein geringeres Placebo-Ansprechen zurückführen [77].

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. Zur Beantwortung der Fragestellung A bis C wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-127: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-130: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend. Zur Beantwortung der Fragestellung A bis C wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4.3.1.3.2.

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. Zur Beantwortung der Fragestellung A bis C wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 4-131: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-132: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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. Zur Beantwortung der Fragestellung A bis C wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 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. Zur Beantwortung der Fragestellung A bis C wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

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 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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.

4.3.2.3.3.2 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. Zur Beantwortung der Fragestellung A bis C wurde keine Evidenz aus weiteren Unterlagen herangezogen.

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.

Evidenzstufe

Für die Beantwortung der **Fragestellung A** zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab hinsichtlich der medikamentösen Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin infrage kommt, war keine direkte Evidenz verfügbar; indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

Für die Beantwortung der **Fragestellung B** zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab hinsichtlich der medikamentösen Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A infrage kommt, war ebenfalls keine direkte Evidenz verfügbar; indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

Für die Beantwortung der **Fragestellung C** zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab hinsichtlich der medikamentösen Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, wurden die drei multizentrischen, multinationalen, placebokontrollierten RCT mit doppelblindem Parallelgruppen-design (Studienphase 3), EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN, herangezogen. Die Studien entsprechen der Evidenzstufe 1b [3].

Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studien- und Endpunktebene für alle in der vorliegenden frühen Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte als niedrig eingestuft. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (siehe Anhang 4-F).

Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant. Sie wurden adäquat operationalisiert und valide erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Weiterhin können die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In den drei für die Beantwortung der Fragestellung C bewertungsrelevanten Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Galcanezumab bei Patienten mit episodischer (EVOLVE-1, -2) und chronischer Migräne (REGAIN) untersucht. Bei der Einteilung in eine episodische und eine chronische Verlaufsform handelt es sich nicht um ein statisches Konzept, sondern um eine Beschreibung des aktuellen Schweregrades der Erkrankung, gemessen an der Häufigkeit des Auftretens der Migränen. Bei den betroffenen Patienten kann sich die Frequenz der Migränekopfschmerztag sowie deren Charakteristika und Schweregrad in Abhängigkeit von externen Faktoren, psychosozialen Belastungen oder Behandlungsmaßnahmen verändern, und zwar sowohl in Richtung einer Abnahme als auch einer Zunahme der Häufigkeit des Auftretens von Migränen [50]. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte können die drei pivotalen Studien sowohl in ihrer Gesamtheit betrachtet werden (Kontinuum des Krankheitsbildes Migräne) als auch getrennt nach dem aktuellen Status der betrachteten Population (episodische vs. chronische Verlaufsform).

Insgesamt bieten die drei Studien eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Daher wurden für homogene, statistisch signifikante Ergebnisse Belege beansprucht; bei heterogener Ergebnislage wurde nach Richtung der Effektschätzer und ggf. nach der Migräne Verlaufsform differenziert (EVOLVE-1/-2 bei Patienten mit episodischer Migräne und REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne) und ein Hinweis beansprucht.

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.

Therapeutischer Bedarf

Die Migräne ist eine neurologische, chronisch-verlaufende Erkrankung und gehört zu den häufigsten Kopfschmerzformen. Bei einem Teil der Patienten erreicht sie ein schweres Ausmaß, vor allem dann, wenn sie mehrmals pro Monat auftritt. Betroffene Patienten leiden unter mittelstarken bis starken Migräne-Attacken, die unbehandelt mehrere Stunden, aber auch mehrere Tage anhalten und erhebliche körperliche sowie psychische Einschränkungen zur Folge haben können. Die Migränekopfschmerzen werden zudem fast immer von Übelkeit, aber auch von Erbrechen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Gerüchen und Geräuschen begleitet. In der Folge können die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten erheblich beeinträchtigt sein [78, 79].

Herkömmliche Arzneimittel wurden ursprünglich nicht für die Migräne-Prophylaxe entwickelt. Sie sind oftmals mit ausgeprägten Nebenwirkungen behaftet, wie Blasenstörungen, Herzrhythmusstörungen, depressive Verstimmungen, Parkinsonoid, Müdigkeit, Gewichtszunahme, Schwindel oder Tremor. Weitere Einschränkungen in der Anwendung ergeben sich aus den teils vielfältigen Kontraindikationen, Interaktionen, Warnhinweisen und der Notwendigkeit der Kontrolle von Laborwerten oder der Durchführung eines Elektrokardiogramms (EKG) [80].

Es werden generell hohe Absetzraten für herkömmliche medikamentöse Prophylaktika beobachtet. Mehr als die Hälfte der Patienten, die eine Therapie mit einem herkömmlichen Prophylaktikum beginnen, brechen diese Therapie aufgrund unzureichender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit innerhalb der ersten sechs Monate wieder ab [81-84].

Zusammenfassend besteht ein hoher Bedarf für weitere wirksame Migräne-Prophylaktika. Sie sollten zielgerichtet und schnell wirken und die Häufigkeit des Auftretens der Migränekopfschmerzen deutlich reduzieren. Darüber hinaus sollten sie gut verträglich sein, sodass sie ausreichend lange angewendet werden können. Schließlich soll die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit der Patienten verbessert und die negativen psychosozialen Folgen der Erkrankung gemindert werden [85-88].

Fragestellung A und B

Da keine direkte und indirekte Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung A und B vorlag, beziehen sich alle folgenden Ausführungen auf die Fragestellung C.

Fragestellung C

Der Zusatznutzen von Galcanezumab ggü. BSC (Placebo) wurde auf Basis der drei pivotalen EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien bei Erwachsenen, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt.

Ableitung und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens

Der medizinische Zusatznutzen von Galcanezumab gemäß Fragestellung C wurde über die EVOLVE-1, -2 (EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse; falls Interaktions-p-Wert $\geq 0,05$) und REGAIN Studien abgeleitet, sofern die Konsistenz der Studienergebnisse gegeben war. Zeigte sich über die EVOLVE-1, -2 (mittels IPD-Meta-Analyse ausgewertet) und die REGAIN Studien konsistent ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied mit gleicher Effektrichtung, wurde von einem Beleg ausgegangen. Bei heterogener Ergebnislage wurde nach Richtung der Effektschätzer und ggf. nach der Migräne-Verlaufsform differenziert (EVOLVE-1/-2 bei episodischer Migräne und REGAIN bei chronischer Migräne) und ggf. ein Hinweis beansprucht.

Tabelle 4-135 fasst die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten und dem abgeleiteten Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab gemäß Fragestellung C basierend auf den Ergebnissen der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bzw. der EVOLVE-2 und der REGAIN Studie zusammen.

Tabelle 4-135: Ableitung und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens (EVOLVE-1, -2, REGAIN, ITT Population C)

Zielgröße	GMB vs. Placebo	Endpunktkategorie
Variable	Effektschätzer [95% KI];	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Studie	p-Wert	(Beleglage)
Endpunkt		
Mortalität		
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse		Kein Zusatznutzen ableitbar
Gesamtmortalität	0 vs. 0%	
REGAIN		
Gesamtmortalität	0 vs. 0%	
Morbidität		
Monatliche Migränekopfschmerzstage ^{a, b}		
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse		Erheblicher Zusatznutzen (Beleg)
≥ 50% Reduktion	RR: 4,28 [3,03; 6,04]; < 0,001	
≥ 75% Reduktion	RR: 9,78 [4,97; 19,24]; < 0,001	
100% Reduktion	RR: 10,06 [3,58; 28,29]; < 0,001	
REGAIN		
≥ 30% Reduktion	RR: 2,55 [2,11; 3,08]; < 0,001	
≥ 50% Reduktion	RR: 4,17 [3,15; 5,51]; < 0,001	
≥ 75% Reduktion	RR: 3,82 [2,00; 7,28]; < 0,001	
100% Reduktion	RD: -0,30 [-0,74; 0,13]; 0,169	
Monatliche Migränekopfschmerzstunden ^{a, b}		
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Beleg)
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden	Differenz Δ: -27,63 [-40,80; -14,46]; < 0,001 Hedges' g: -0,90 [-1,38; -0,42]	
REGAIN		
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden	Differenz Δ: -55,59 [-77,09; -34,08]; < 0,001 Hedges' g: -0,98 [-1,37; -0,59]	

Zielgröße	GMB vs. Placebo	Endpunktkategorie
Variable	Effektschätzer [95% KI];	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Studie	p-Wert	(Beleglage)
Endpunkt		
Monatliche Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation ^{a, b}		
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Beleg)
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation	Differenz Δ: -3,04 [-4,72; -1,36]; < 0,001 Hedges' g: -0,78 [-1,25; -0,30]	
REGAIN		
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation	Differenz Δ: -5,58 [-7,41; -3,75]; < 0,001 Hedges' g: -1,16 [-1,56; -0,76]	
Monatliche Migränekopfschmerzstage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen ^{a, b}		
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse		Kein Zusatznutzen ableitbar
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen	Differenz Δ: -1,57 [-2,71; -0,42]; 0,008 Hedges' g: -0,58 [-1,05; -0,12]	
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie	Differenz Δ: -2,10 [-3,68; -0,52]; 0,010 Hedges' g: -0,57 [-1,04; -0,10]	
REGAIN		
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen	Differenz Δ: -2,02 [-3,52; -0,52]; 0,008 Hedges' g: -0,51 [-0,89; -0,13]	Kein Zusatznutzen ableitbar
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie	Differenz Δ: -3,62 [-5,46; -1,78]; < 0,001 Hedges' g: -0,74 [-1,13; -0,36]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Hinweis)

Zielgröße	GMB vs. Placebo	Endpunktkategorie
Variable	Effektschätzer [95% KI];	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Studie	p-Wert	(Beleglage)
Endpunkt		
Monatliche Migränekopfschmerzstage mit Aura ^{a, b}		
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse		Kein Zusatznutzen ableitbar
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura	Differenz Δ: -0,35 [-1,43; 0,74]; 0,528 Hedges' g: -0,14 [-0,59; 0,32]	
REGAIN		
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura	Differenz Δ: -0,80 [-1,87; 0,26]; 0,137 Hedges' g: -0,29 [-0,66; 0,09]	
Monatliche Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen ^{a, b}		
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse		Kein Zusatznutzen ableitbar
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen	Differenz Δ: -1,17 [-2,37; 0,03]; 0,055 Hedges' g: -0,42 [-0,88; 0,04]	
REGAIN		
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen	Differenz Δ: -2,26 [-3,85; -0,66]; 0,006 Hedges' g: -0,54 [-0,91; -0,16]	
Monatliche Kopfschmerzstage ^{a, c}		
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse		Beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)
≥ 50% Reduktion	RR: 3,18 [2,21; 4,57]; < 0,001	
REGAIN		
≥ 50% Reduktion	RR: 4,00 [2,94; 5,45]; < 0,001	
Monatliche mittelgradige bis schwere Kopfschmerzstage ^{a, b}		
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse		Erheblicher Zusatznutzen (Beleg)
≥ 50% Reduktion	RR: 2,92 [2,20; 3,87]; < 0,001	
REGAIN		
≥ 50% Reduktion	RR: 3,50 [2,71; 4,52]; < 0,001	

Zielgröße	GMB vs. Placebo	<i>Endpunktkategorie</i>
Variable	Effektschätzer [95% KI];	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Studie	p-Wert	(Beleglage)
Endpunkt		
PGI-S Score ^{c, d}		
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse		
Veränderung des PGI-S Scores	Differenz Δ : -0,36 [-0,91; 0,19]; 0,193 Hedges' g: -0,29 [-0,76; 0,17]	Kein Zusatznutzen ableitbar
REGAIN		
Veränderung des PGI-S Scores	Differenz Δ : -0,07 [-0,55; 0,41]; 0,766 Hedges' g: -0,06 [-0,44; 0,33]	
PGI-I Score ^{a, c}		
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse		
PGI-I Score	Differenz Δ : -1,33 [-1,79; -0,87]; < 0,001 Hedges' g: -1,23 [-1,73; -0,73]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Beleg)
REGAIN		
PGI-I Score	Differenz Δ : -0,69 [-1,03; -0,35]; < 0,001 Hedges' g: -0,78 [-1,17; -0,39]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire ^{b, d}		
EVOLVE-2 ^e		
Role Function-Restrictive Domain	Verbesserung um eine MID $\geq 25,0$ RR: 2,83 [1,74; 4,60]; < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen (Hinweis)
Role Function-Preventive Domain	Verbesserung um eine MID $\geq 8,3$ RR: 1,41 [1,07; 1,84]; 0,014	Geringer Zusatznutzen (Hinweis)
Emotional Function Domain	Verbesserung um eine MID $\geq 12,2$ RR: 1,14 [0,84; 1,53]; 0,397	Kein Zusatznutzen ableitbar

Zielgröße Variable Studie Endpunkt		GMB vs. Placebo Effektschätzer [95% KI]; p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens (Beleglage)
REGAIN			
Role Function- Restrictive Domain	Verbesserung um eine MID ≥ 17,14	RR: 1,34 [0,92; 1,96]; 0,131	Kein Zusatznutzen ableitbar
Role Function- Preventive Domain	Verbesserung um eine MID ≥ 8,3	RR: 1,39 [1,00; 1,92]; 0,048^f	Geringer Zusatznutzen (Hinweis)
Emotional Function Domain	Verbesserung um eine MID ≥ 12,2	RR: 1,28 [0,93; 1,76]; 0,123	Kein Zusatznutzen ableitbar
Sicherheit			
Jegliche unerwünschten Ereignisse			
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse			
UE ^c		RR: 1,16 [0,91; 1,47]; 0,228	Kein Zusatznutzen ableitbar
REGAIN			
UE ^c		RR: 1,32 [0,99; 1,75]; 0,056	
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse			
SUE ^b		RR: 0,36 [0,01; 9,20]; 0,533	Kein Zusatznutzen ableitbar
REGAIN			
SUE ^b		RR: 5,64 [0,21; 153,10]; 0,302	
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse			
UE, die zum Behandlungsabbruch führten ^b		RR: n.e.	Kein Zusatznutzen ableitbar
REGAIN			
UE, die zum Behandlungsabbruch führten ^b		RR: 0,54 [0,02; 14,70]; 0,713	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC			
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^c		RR: 1,38 [0,77; 2,45]; 0,274	Kein Zusatznutzen ableitbar
REGAIN			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^c		RR: 0,90 [0,35; 2,28]; 0,821	

Zielgröße Variable Studie Endpunkt	GMB vs. Placebo Effektschätzer [95% KI]; p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens (Beleglage)
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^c REGAIN Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^c	RR: 3,36 [1,17; 9,64]; 0,025 RR: 1,53 [0,48; 4,82]; 0,467	Geringerer Nutzen (Hinweis) Kein Zusatznutzen ableitbar
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^c REGAIN Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^c	RR: 1,22 [0,61; 2,45]; 0,562 RR: 2,18 [1,06; 4,51]; 0,035	 Kein Zusatznutzen ableitbar
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ^c REGAIN Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ^c	RR: 0,98 [0,32; 3,02]; 0,978 RR: 1,27 [0,48; 3,40]; 0,627	 Kein Zusatznutzen ableitbar
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse Erkrankungen des Nervensystems ^c REGAIN Erkrankungen des Nervensystems ^c	RR: 0,61 [0,17; 2,22]; 0,451 RR: 1,09 [0,42; 2,84]; 0,857	 Kein Zusatznutzen ableitbar
EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^c REGAIN Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^c	RR: 1,13 [0,20; 6,48]; 0,888 RR: 3,82 [1,07; 13,61]; 0,039	 Kein Zusatznutzen ableitbar

Zielgröße	GMB vs. Placebo	Endpunktkategorie
Variable	Effektschätzer [95% KI];	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Studie	p-Wert	(Beleglage)
Endpunkt		
GMB: Galcanezumab 120 mg-Arm; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); n.e.: nicht evaluierbar; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RD: Risiko Differenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. a: Analysen zu diesen Variablen erfolgten gemittelt über die doppelblinde Behandlungsperiode. Für die EVOLVE-1 und -2 Studien bei episodischer Migräne erfolgte die Mittelung über Monat 1-6; für die REGAIN Studie bei chronischer Migräne über Monat 1-3. b: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen). c: Nicht schwerwiegende Symptome bzw. Nebenwirkungen. d: Analysen zu diesen Variablen erfolgten für die EVOLVE-1 und -2 Studien bei episodischer Migräne gemittelt über Monat 4-6; für die REGAIN Studie bei chronischer Migräne erfolgte die Auswertung zu Monat 3. e: Aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse aus EVOLVE-1 und -2 in der Verbesserung des Role Function-Restrictive Domain Scores wurden für den MSQ nicht die Ergebnisse der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen, sondern die Ergebnisse der EVOLVE-2 Studie. f: Den SAS-Output Tabellen ist zu entnehmen, dass die untere Grenze des 95% KI über 1 liegt (95% KI [1,002; 1,924]), somit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen [18].		

Einordnung in Endpunktkategorie

Die Endpunkte basierend auf den Migränekopfschmerztagen sowie die verwandten Variablen, Migränekopfschmerzstunden und mittelgradige bis schwere Kopfschmerzstage, wurden der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet. Der auf Kopfschmerztagen basierende Endpunkt wurde in Abgrenzung zu den monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztagen der Endpunktkategorie der nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Der Endpunkt basierend auf dem PGI-I wurde der Endpunktkategorie der nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Gemäß IQWiG Methodenpapier sind Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome zuzuordnen [21].

Die UE wurden in Abhängigkeit der Natur des jeweiligen UE bzw. der Häufigkeit des Auftretens der leichten vs. schweren Ausprägung des jeweiligen UE entweder der Endpunktkategorie der schwerwiegenden (bzw. schweren) oder der nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Nebenwirkungen zugeordnet.

Quantifizierung des Zusatznutzens

Die folgenden Ausführungen zur Ableitung des Zusatznutzens beziehen sich durchgehend auf Patienten gemäß Fragestellung C.

Mortalität

Für die Gesamtmortalität war kein Zusatznutzen ggü. der ZVT ableitbar.

Morbidität

Für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne ergab sich hinsichtlich der **Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage** und der **Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage** ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Galcanezumab ggü. der ZVT BSC (Placebo), da es sich hierbei um eine nachhaltige, deutliche und klinisch relevante Abschwächung ($\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ Reduktion) bis hin zur zeitweisen Freiheit (100% Reduktion) von schwerwiegenden Leitsymptomen der Migräne handelt.

In Übereinstimmung hiermit zeigte sich hinsichtlich der **Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und hinsichtlich der **Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden** ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Galcanezumab ggü. der ZVT.

Hinsichtlich der **Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation** ergab sich für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**, da es sich hierbei um eine ggü. der ZVT klinisch relevante Verringerung der Anzahl an Tagen mit Akutmedikation zur Behandlung der Migränekopfschmerzen handelt, da jeder Tag, an dem Patienten keine Akutmedikationen einnehmen müssen, das Risiko eines Medikamenten-Übergebrauchs mit allen seinen Folgen verringert [31].

Für Patienten mit chronischer Migräne ergab sich zusätzlich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** hinsichtlich der **Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie**, da eine ggü. der ZVT klinisch relevante Abschwächung eines Begleitsymptoms der Migräne erreicht wurde.

Für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne zeigte sich ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Galcanezumab hinsichtlich der aus Patientensicht wahrgenommenen **Verbesserung der Migräne-Erkrankung** - ermittelt anhand des Patient Global Impression – Improvement Scores.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für Patienten mit episodischer Migräne ergab sich hinsichtlich der **Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**, da es sich hierbei um eine ggü. der ZVT bisher nicht erreichte Verbesserung der Migräne-bedingten Einschränkungen in Alltagsaktivitäten, Arbeit, im Umgang mit Familie und Freunden sowie hinsichtlich Konzentrationsfähigkeit und Energie handelt.

Für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne ergab sich außerdem ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die **Verbesserung im MSQ Role Function-Preventive Domain Score**, da es sich hierbei um eine ggü. der ZVT moderate Verbesserung der Migräne-bedingten Verhinderung der Teilnahme an sozialen und Alltagsaktivitäten sowie der Verrichtung der Arbeit handelt.

Sicherheit

Das Fazit zum Zusatznutzen erfolgt zusammenfassend über alle untersuchten Sicherheitsvariablen.

In Bezug auf jegliche UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund eines UE und der UE von besonderem Interesse nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums war für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne **kein Zusatznutzen** ggü. BSC (Placebo) ableitbar.

Für Patienten mit episodischer Migräne ergab sich hinsichtlich der **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** formal ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen**. Die beobachteten gastrointestinalen Beschwerden (u.a. Verstopfung und Diarrhö) wiesen mehrheitlich einen leichten Schweregrad auf. Des Weiteren handelt es sich hierbei um generell reversible und gut therapierbare UE. Der erhebliche Zusatznutzen von Galcanezumab wird hierdurch nicht infrage gestellt.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Für die Beantwortung der **Fragestellung A und B** ist keine Evidenz verfügbar, somit gilt der **medizinische Zusatznutzen als nicht belegt**.

Bezüglich der Beantwortung der **Fragestellung C** ergibt sich in der **Gesamtschau** des auf Endpunktebene abgeleiteten medizinischen Zusatznutzens ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Galcanezumab ggü. BSC (Placebo) für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Der erhebliche Zusatznutzen von Galcanezumab ergibt sich aus der bislang nicht erreichten, deutlichen und klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität bei einem insgesamt günstigen Sicherheitsprofil.

Patienten, die auf herkömmliche medikamentöse Migräne-Prophylaktika nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, weisen hohe Abbruchraten der prophylaktischen Behandlung auf. Damit erhöht sich für diese Patienten das Risiko, einen Medikamenten-Übergebrauch und eine Chronifizierung der Erkrankung zu entwickeln, was schließlich zu einer zunehmenden physischen und psychischen Beeinträchtigung führen kann. Besonders für diese Patientenpopulation ist der Bedarf für zielgerichtete, neue medikamentöse Behandlungsoptionen sehr hoch, da für viele dieser Betroffenen die bisherigen medikamentösen Möglichkeiten ausgeschöpft oder nicht anwendbar sind.

Im vorliegenden Dossier wird umfassende Evidenz auf der Grundlage von drei Phase 3 Studien vorgelegt, dass sowohl Patienten mit episodischer als auch Patienten mit chronischer Migräne, die in der Vergangenheit bereits mehrere Prophylaktika erfolglos angewendet haben, von der Anwendung von Galcanezumab profitieren. Unter Galcanezumab wurde eine schnelle und anhaltende Reduktion der Migränekopfschmerztage und Kopfschmerztage beobachtet, welche BSC überlegen war. Damit einhergehend zeigte sich eine reduzierte Anzahl von Migränekopfschmerztagen mit Akutmedikationen. Darüber hinaus verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Patienten vertrugen die Anwendung von Galcanezumab im Allgemeinen gut, die Behandlungsabbruchraten aufgrund von UE waren sehr gering.

Tabelle 4-136 fasst die Effekte von Galcanezumab ggü. BSC (Placebo) bzgl. der patientenrelevanten Endpunkten zusammen.

Tabelle 4-136: Überblick über die Effekte von Galcanezumab ggü. BSC (Placebo) in patientenrelevanten Endpunkten

Zusatznutzen von Galcanezumab ggü. BSC (Placebo)	Geringerer Nutzen von Galcanezumab ggü. BSC (Placebo)
• Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag (Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen) - o Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden (Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) - o Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation (Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) - o Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie (Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, nur in REGAIN) • Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztag (Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen) - o Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag (Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen) • Verbesserung der Migräne-Erkrankung (aus Patientensicht) ermittelt anhand des PGI-I (Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) • Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität - o Verbesserung der Migräne-bedingten Einschränkung (MSQ Role Function-Restrictive Domain Score mit MID $\geq$ 25,0; nur in der EVOLVE-2 Studie) (Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen) - o Verbesserung der Migräne-bedingten Verhinderung (MSQ Role Function-Preventive Domain Score mit MID $\geq$ 8,3) (Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen)	• Sicherheit - o Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Hinweis auf einen geringeren Nutzen, nur in der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse)
BSC: Best Supportive Care; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MID: Minimal Important Difference; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); PGI-I: Patient Global Impression of Improvement.	

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 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin infrage kommt. Teilpopulation A - Fragestellung A	Zusatznutzen nicht belegt.
Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A infrage kommt. Teilpopulation B - Fragestellung B	Zusatznutzen nicht belegt.
Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Teilpopulation C - Fragestellung C ^a	Erheblicher Zusatznutzen.
BSC: Best Supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. a: In den Erläuterungen der Niederschrift vom 7. Mai 2018 führt der G-BA aus, dass im Rahmen einer Studie BSC (Placebo) infrage kommt, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen der ZVT, welche für Fragestellung A festgelegt wurden) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Der G-BA begründet dies mit dem Hinweis, dass in der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollten, aber es nicht vorausgesetzt werden kann, dass Patienten auf alle Therapieoptionen vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet waren oder diese nicht vertragen haben.	

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.

Im vorliegenden Modul 4 A wurden keine adjustierten indirekten Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab gemäß der Fragestellung A bis C herangezogen.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Im vorliegenden Modul 4 A wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab gemäß der jeweiligen Fragestellung A bis C herangezogen.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) 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

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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.

Für die Beantwortung der Fragestellung A bis C wurden keine Surrogatendpunkte herangezogen.

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).

EVOLVE-1 (NCT02614183, I5Q-MC-CGAG)
A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Migraine - the EVOLVE-1 Study
Studiendokumente
Studienprotokoll [10]
Statistischer Analyseplan (integriert in den Studienbericht) [13]
Studienbericht [13]
Lilly Post-hoc Analysedokument [16]
Publikationen
Stauffer et al. 2018 [57]
Förderreuther et al. 2018 [58]
Rosen et al. 2018 [59]
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02614183 [55]
WHO ICTRP NCT02614183 [56]

EVOLVE-2 (NCT02614196, I5Q-MC-CGAH)
A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study
Studiendokumente
Studienprotokoll [11]
Statistischer Analyseplan (integriert in den Studienbericht) [14]
Studienbericht [14]
Lilly Post-hoc Analysedokument [17]
Publikationen
Skljarevski et al. 2018 [64]
Förderreuther et al. 2018 [58]
Rosen et al. 2018 [59]
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02614196 [60]
WHO ICTRP NCT02614196 [61]
EU-CTR 2015-001882-17 [62]
PharmNet.Bund [63]

REGAIN (NCT02614261, I5Q-MC-CGAI)
A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Chronic Migraine - the REGAIN Study
Studiendokumente
Studienprotokoll [12]
Statistischer Analyseplan (integriert in den Studienbericht) [15]
Studienbericht [15]
Lilly Post-hoc Analysedokument [18]
Publikationen
Detke et al. 2018 [69]
Förderreuther et al. 2018 [58]
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02614261 [65]
WHO ICTRP NCT02614261 [66]
EU-CTR 2015-001883-21 [67]
PharmNet.Bund [68]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation - Emgality® 120 mg Injektionslösung. Stand: November 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-299. (Datum: 07. Mai 2018). 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. (In Kraft getreten: 18. Januar 2019). 2019.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Migraine. (Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1). 2007.
5. Silberstein, S., Tfelt-Hansen, P., Dodick, D. W., Limmroth, V., Lipton, R. B. et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2008; 28(5): 484-95.
6. Tfelt-Hansen, P., Pascual, J., Ramadan, N., Dahlof, C., D'Amico, D. et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012; 32(1): 6-38.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-098. (Datum: 12. Januar 2015). 2015.
8. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of Top-Performing Search Strategies for Detecting Clinically Sound Treatment Studies and Systematic Reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association* 2006; 94(4): 451-455.
9. Lefebvre, C., Manheimer, E., Glanville, J. Searching for studies. Chapter 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.

10. Eli Lilly and Company. Clinical Protocol. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine – the EVOLVE-1 Study (Protocol I5Q-MC-CGAG). (Approval Date: 23. September 2015). 2015.
11. Eli Lilly and Company. Clinical Protocol (Version 2). A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine – the EVOLVE-2 Study (Protocol I5Q-MC-CGAH[a]). (Approval Date: 22. Januar 2016). 2016.
12. Eli Lilly and Company. Clinical Protocol (Version 2). A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine – the REGAIN Study (Protocol I5Q-MC-CGAI[a]). (Approval Date: 22. Januar 2016). 2016.
13. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine – the EVOLVE-1 Study: Results from the Double-Blind Treatment Phase (I5Q-MC-CGAG). (Approval Date: 13. September 2017). 2017.
14. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine – the EVOLVE-2 Study: Results from the Double-Blind Treatment Phase (I5Q-MC-CGAH). (Approval Date: 13. September 2017). 2017.
15. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine – the REGAIN Study: Final Results from the Double-Blind Treatment Phase and Interim Results from the Open-Label Treatment Phase (I5Q-MC-CGAI). (Approval Date: 18. September 2017). 2017.
16. Lilly Deutschland GmbH. Post-hoc Analysedokument EVOLVE-1. 2019.
17. Lilly Deutschland GmbH. Post-hoc Analysedokument EVOLVE-2. 2019.
18. Lilly Deutschland GmbH. Post-hoc Analysedokument REGAIN. 2019.
19. Lilly Deutschland GmbH. Post-hoc Analysedokument EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse. 2019.
20. Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG Methodenpapier Version 5.0: Allgemeine Methoden. 2017.

22. Becker, C., Brobert, G. P., Almqvist, P. M., Johansson, S., Jick, S. S. et al. Migraine and the risk of stroke, TIA, or death in the UK (CME). *Headache* 2007; 47(10): 1374-84.

23. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1-211.

24. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629-808.

25. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 9-160.

26. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Diagnostic criteria. In: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988; 8 Suppl 7: 1-96. [online]. URL: https://journals.sagepub.com/toc/cepa/8/7_suppl [Zugriff: Februar 2019].

27. Evers, S., Afra, J., Frese, A., Goadsby, P. J., Linde, M. et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16(9): 968-81.

28. Silberstein, S. D. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55(6): 754-762.

29. Lipton, R. B., Silberstein, S., Dodick, D., Cady, R., Freitag, F. et al. Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: the topiramate INTREPID study. *Cephalalgia* 2011; 31(1): 18-30.

30. Reuter, U., Goadsby, P. J., Lanteri-Minet, M., Wen, S., Hours-Zesiger, P. et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *The Lancet* 2018; 392(10161): 2280-2287.

31. Diener H. C.; Gaul C.; Kropp P. et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Entwicklungsstufe: S1. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). 2018.
32. Bayer Vital GmbH. Fachinformation - ASPIRIN® MIGRÄNE. Stand: Januar 2015. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
33. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation - Ibuprofen AbZ Filmtabletten. Stand: Dezember 2017. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
34. ratiopharm GmbH. Fachinformation - Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten. Stand: Oktober 2017. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
35. Abu Bakar, N., Tanprawate, S., Lambru, G., Torkamani, M., Jahanshahi, M. et al. Quality of life in primary headache disorders: A review. Cephalalgia 2016; 36(1): 67-91.
36. Chaushev, N., Milanov, I. Impact of migraine and migraine treatment on patient's capacity to work and quality of life. J Clin Med. 2009.
37. Lampl, C., Thomas, H., Tassorelli, C., Katsarava, Z., Lainez, J. M. et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. J Headache Pain 2016; 17: 59.
38. Jhingran, P., Davis, S. M., LaVange, L. M., Miller, D. W., Helms, R. W. MSQ: Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire. Further investigation of the factor structure. Pharmacoeconomics 1998; 13(6): 707-17.
39. Jhingran, P., Osterhaus, J. T., Miller, D. W., Lee, J. T., Kirchdoerfer, L. Development and Validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire. Headache: The Journal of Head and Face Pain 1998; 38(4): 295-302.
40. Martin, B. C., Pathak, D. S., Sharfman, M. I., Adelman, J. U., Taylor, F. et al. Validity and reliability of the migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ Version 2.1). Headache 2000; 40(3): 204-15.
41. Cole, J. C., Lin, P., Rupnow, M. F. Validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v. 2.1) for patients undergoing prophylactic migraine treatment. Qual Life Res 2007; 16(7): 1231-7.

42. Bullinger, M. Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin - Entwicklung und heutiger Stellenwert. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2014; 108(2-3): 97-103.

43. Bagley, C. L., Rendas-Baum, R., Maglante, G. A., Yang, M., Varon, S. F. et al. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. Headache 2012; 52(3): 409-21.

44. Rendas-Baum, R., Bloudek, L. M., Maglante, G. A., Varon, S. F. The psychometric properties of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ) in chronic migraine patients. Qual Life Res 2013; 22(5): 1123-33.

45. Eli Lilly and Company. Patient-Reported Outcomes Evidence Dossier. Galcanezumab (LY2951742), IND 111295, BLA 761063. 2017.

46. Dodick, D. W., Silberstein, S., Saper, J., Freitag, F. G., Cady, R. K. et al. The impact of topiramate on health-related quality of life indicators in chronic migraine. Headache 2007; 47(10): 1398-408.

47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 631, Ixekizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (Stand: Mai 2018). 2018.

48. Serrano, D., Lipton, R. B., Scher, A. I., Reed, M. L., Stewart, W. B. F. et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. J Headache Pain 2017; 18(1): 101.

49. Greenland, S., Mansournia, M. A. Penalization, bias reduction, and default priors in logistic and related categorical and survival regressions. Stat Med 2015; 34(23): 3133-43.

50. Lipton, R. B. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. Neurology 2009; 72(5 Suppl): S3-7.

51. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). (Stand: 04. Mai 2017). 2010.

52. Cole, J. C., Lin, P., Rupnow, M. F. Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version. Cephalalgia 2009; 29(11): 1180-7.

53. Stovner, L. J., Nichols, E., Steiner, T. J., Abd-Allah, F., Abdelalim, A. et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 2018; 17(11): 954-976.
54. Maleki, N., Becerra, L., Brawn, J., Bigal, M., Burstein, R. et al. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia* 2012; 32(8): 607-20.
55. Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine - the EVOLVE-1 Study (EVOLVE-1). NCT02614183. [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614183> [Zugriff: Februar 2019].
56. Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-1 Study (EVOLVE-1). NCT02614183. [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614183> [Zugriff: Februar 2019].
57. Stauffer, V. L., Dodick, D. W., Zhang, Q., Carter, J. N., Ailani, J. et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018.
58. Förderreuther, S., Zhang, Q., Stauffer, V. L., Aurora, S. K., Lainez, M. J. A. Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 121.
59. Rosen, N., Pearlman, E., Ruff, D., Day, K., Jim Nagy, A. 100% Response Rate to Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: A Post Hoc Analysis of the Results From Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. *Headache* 2018; 58(9): 1347-1357.
60. Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study (EVOLVE-2). NCT02614196. [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614196> [Zugriff: Februar 2019].
61. Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-2 Study (EVOLVE-2). NCT02614196. [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614196> [Zugriff: Februar 2019].

62. Eli Lilly and Company. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study. EudraCTR 2015-001882-17. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001882-17 [Zugriff: Februar 2019].

63. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study. Eudra CTR2015-001882-17. [online] [Zugriff: Februar 2019].

64. Skljarevski, V., Matharu, M., Millen, B. A., Ossipov, M. H., Kim, B. K. et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia 2018; 38(8): 1442-1454.

65. Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Chronic Migraine (REGAIN). NCT02614261. [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614261> [Zugriff: Februar 2019].

66. Eli Lilly and Company. WHO ICTRP: Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Chronic Migraine REGAIN. NCT02614261. [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614261> [Zugriff: Februar 2019].

67. Eli Lilly and Company. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine - the REGAIN Study. Eudra CTR2015-001883-21. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001883-21 [Zugriff: Februar 2019].

68. Eli Lilly and Company. PharmNet.Bund: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine - the REGAIN Study. Eudra CTR2015-001883-21. [online] [Zugriff: Februar 2019].

69. Detke, H. C., Goadsby, P. J., Wang, S., Friedman, D. I., Selzler, K. J. et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology 2018; 91(24): e2211-e2221.

70. Silberstein, S. D., Holland, S., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C. et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012; 78(17): 1337-45.

71. Lilly Deutschland GmbH. Dauer der Vortherapien zur Migräne-Prophylaxe bei Patienten der EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN Studien. 2019.

72. Gaul, C., Bromstrup, J., Fritsche, G., Diener, H. C., Katsarava, Z. Evaluating integrated headache care: a one-year follow-up observational study in patients treated at the Essen headache centre. BMC Neurol 2011; 11: 124.

73. Jacob, L., Kostev, K. Prescription Patterns and the Cost of Migraine Treatments in German General and Neurological Practices. Pain Pract 2017; 17(6): 747-752.

74. Straube, A., Pfaffenrath, V., Ladwig, K. H., Meisinger, C., Hoffmann, W. et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany--the German DMKG headache study. Cephalalgia 2010; 30(2): 207-13.

75. Radtke, A., Neuhauser, H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. Headache 2009; 49(1): 79-89.

76. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC Response Assessment Report - Clinical – Assessment of the responses to the CHMP/PRAC List of Questions - Emgality (Galcanezumab) EMEA/H/C/004648. 2018.

77. Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company. 2.7.3. Summary of Clinical Efficacy - Galcanezumab (LY2951742) Migraine Prevention. 2017.

78. Giffin, N. J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Olesen, J., Goadsby, P. J. The migraine postdrome: An electronic diary study. Neurology 2016; 87(3): 309-13.

79. Giffin, N. J., Ruggiero, L., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Tvedskov, J. F. et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. Neurology 2003; 60(6): 935-40.

80. Jackson, J. L., Cogbill, E., Santana-Davila, R., Eldredge, C., Collier, W. et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS One 2015; 10(7): e0130733.

81. Berger, A., Bloudek, L. M., Varon, S. F., Oster, G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. Pain Pract 2012; 12(7): 541-9.

82. Loder, E. W., Rizzoli, P. Tolerance and loss of beneficial effect during migraine prophylaxis: clinical considerations. Headache 2011; 51(8): 1336-45.

83. Diamond, S., Bigal, M. E., Silberstein, S., Loder, E., Reed, M. et al. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache* 2007; 47(3): 355-63.
84. Martelletti, P. The therapeutic armamentarium in migraine is quite elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11(2): 175-7.
85. Blumenfeld, A. M., Bloudek, L. M., Becker, W. J., Buse, D. C., Varon, S. F. et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache* 2013; 53(4): 644-55.
86. Bordini, C. A., Mariano da Silva, H., Garbelini, R. P., Teixeira, S. O., Speciali, J. G. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *J Headache Pain* 2005; 6(5): 387-91.
87. D'Amico, D., Lanteri-Minet, M. Migraine preventive therapy: selection of appropriate patients and general principles of management. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(8): 1147-57.
88. Loder, E., Biondi, D. General principles of migraine management: the changing role of prevention. *Headache* 2005; 45 Suppl 1: S33-47.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.02.2019	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Migraine Disorders/	2.244
2	migraine?.mp.	5.059
3	(sick adj1 headache?).mp.	0
4	(headache adj1 migrainous).mp.	18
5	(status adj1 migrainosus).mp.	5
6	hemicrania.mp.	20
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	5.069
8	Galcanzumab.mp.	67
9	(LY2951742 or LY 2951742).mp.	41
10	(CGRP adj2 inhibitor?).mp.	1
11	(CGRP adj2 monoclonal antibod*).mp.	61
12	(calcitonin gene-related peptide adj2 monoclonal antibod*).mp.	57
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	166
14	7 and 13	153
15	remove duplicates from 14	146

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.02.2019	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für RCT nach Cochrane [9]	
	Filter für RCT nach Wong [8]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Migraine Disorders/	25.613
2	migraine?.mp.	36.556
3	(sick adj1 headache?).mp.	23
4	(headache adj1 migrainous).mp.	143
5	(status adj1 migrainosus).mp.	113
6	hemicrania.mp.	872
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	36.950
8	Galcanezumab.mp.	41
9	(LY2951742 or LY 2951742).mp.	21
10	(CGRP adj2 inhibitor?).mp.	58
11	(CGRP adj2 monoclonal antibod*).mp.	78
12	(calcitonin gene-related peptide adj2 monoclonal antibod*).mp.	35
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	189
14	7 and 13	106
15	randomized controlled trial.pt.	476.030
16	controlled clinical trial.pt.	92.909
17	randomized.ab.	434.190
18	placebo.ab.	195.285
19	clinical trials as topic.sh.	185.996
20	randomly.ab.	305.135
21	trial.ti.	193.959
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1.197.300
23	exp animals/ not humans.sh.	4.546.384
24	22 not 23	1.101.248
25	randomized controlled trial.pt.	476.030
26	randomized.mp.	773.141
27	placebo*.mp.	215.818
28	25 or 26 or 27	844.049
29	14 and 24	35
30	14 and 28	33

31	29 or 30	36
32	limit 31 to (english or german)	36
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie).		

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.02.2019	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong [8]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp migraine/	57.841
2	migraine?.mp.	64.351
3	(sick adj1 headache?).mp.	15
4	(headache adj1 migrainous).mp.	230
5	(status adj1 migrainosus).mp.	211
6	hemicrania.mp.	1413
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	64.858
8	galcanezumab/	166
9	Galcanezumab.mp.	171
10	(LY2951742 or LY 2951742).mp.	109
11	(CGRP adj2 inhibitor?).mp.	76
12	(CGRP adj2 monoclonal antibod*).mp.	157
13	(calcitonin gene-related peptide adj2 monoclonal antibod*).mp.	85
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	458
15	7 and 14	365
16	random*.tw.	1.379.366
17	placebo*.mp.	427.437
18	double-blind*.tw.	195.131
19	16 or 17 or 18	1.624.877
20	15 and 19	215
21	20 not Medline.cr.	213
22	limit 21 to (english or german)	213
23	remove duplicates from 22	103
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie).		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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*), 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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.02.2019
Suchstrategie	GALCANEZUMAB OR LY2951742 OR CGRP AND inhibitor [Other terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	41

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.02.2019
Suchstrategie	GALCANEZUMAB OR LY2951742 OR (CGRP inhibitor) [SearchTerm] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	7

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	04.02.2019
Suchstrategie	GALCANEZUMAB OR LY2951742 OR CGRP AND inhibitor [SearchTerm] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	49

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de
Datum der Suche	04.02.2019
Suchstrategie	Suche 1: GALCANEZUMAB OR LY2951742 OR CGRP inhibitor [Textfelder] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] Suche 2: GALCANEZUMAB OR LY2951742 OR CGRP inhibitor [Title] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] Suche 3: GALCANEZUMAB OR LY2951742 OR CGRP inhibitor [Active Substance] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] Suche 4: GALCANEZUMAB OR LY2951742 OR CGRP inhibitor [Product name/code] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	6 (insgesamt nach Ausschluss der Duplikate aus allen vier Suchen)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
Fragestellung A und B		
1	Han L., Liu Y., Xiong H., Hong P. (2019). CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. <i>Brain and behavior</i> , e01215	Intervention
2	Hong P., Wu X., Liu Y. (2017). Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis. <i>Clinical neurology and neurosurgery</i> , 154, 74	Intervention
3	Hou M., Xing H., Cai Y., Li B., Wang X., Li P., Hu X., Chen J. (2017). The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. <i>The journal of headache and pain</i> , 18(1), 42	Intervention
4	Khan S., Olesen A., Ashina M. (2017). CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. <i>Cephalgia: an international journal of headache</i> , 333102417741297	Intervention
5	Zhu Y., Liu Y., Zhao J., Han Q., Liu L., Shen X. (2018). The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. <i>Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology</i> , 39(12), 2097	Intervention
Fragestellung C		
1	Ailani J., Pearlman E., Zhang Q., Nagy A.J., Schuh K., Aurora S. (2018). Positive response to galcanezumab following treatment failure with onabotulinumtoxin in patients with migraine. <i>Headache</i> , 58(8), 1311	Publikationstyp
2	Aurora S., Ruff D., Zhang Q., Pearlman E. (2018). Factors associated with significant reduction in migraine headache days: A post hoc analysis of phase 3 placebo-controlled trials of patients with episodic and chronic migraine treated with galcanezumab. <i>Headache</i> , 58(Supplement 2), 163	Publikationstyp
3	Aurora S.K., Morrow P.A., Ruff D.D., Pearlman E. (2018). Medication overuse in a post-hoc analysis of phase 3 placebocontrolled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. <i>Journal of Headache and Pain</i> , 19(Supplement 1)	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
4	Aurora S.K., Zhang Q., Stauffer V.L. (2018). Persistence of effect of galcanezumab in patients with episodic or chronic migraine: Phase 3, randomized, double-blind, placebocontrolled EVOLVE-1, EVOLVE-2 and REGAIN studies. <i>Journal of Headache and Pain</i> , 19(Supplement 1)	Publikationstyp
5	Day K.A., Ament M., Stauffer V.L., Skljarevski V., Zhang Q., Pearlman E.M., Aurora S.K. (2018). Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine. <i>Journal of Headache and Pain</i> , 19(Supplement 1)	Publikationstyp
6	Dell'Agnello G., Tockhorn-Heidenreich A., Zhang Q., Ruff D.D., Pearlman E.M., Aurora S.K., Ford J.H. (2018). Efficacy of galcanezumab in patients who failed prior preventive treatments for migraine: Results from EVOLVE-1, EVOLVE-2 and REGAIN studies. <i>Journal of Headache and Pain</i> , 19(Supplement 1)	Publikationstyp
7	Detke H.C., Wang S., Skljarevski V., Ahl J., Millen B., Aurora S.K., Yang J. (2017). A phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic migraine: Results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. <i>Headache</i> , 57(8), 1336	Publikationstyp
8	Dodick D.W., Goadsby P.J., Skljarevski V., Ferguson M., Oakes T., Tanaka Y., Ni X., Zhang Q., Due M., Martinez J. (2015). Sustained response outcomes from a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: A post-hoc analysis. <i>Cephalalgia</i> , 35(6 SUPPL. 1), 52	Publikationstyp
9	Fernandes M.S., Detke H.C., Zhang Q., Pavlovic J.M., Aurora S.K. (2018). Effect of galcanezumab on possible menstrual-related migraine: Exploratory analyses results from EVOLVE-1, EVOLVE-2 and REGAIN. <i>Journal of Headache and Pain</i> , 19(Supplement 1)	Publikationstyp
10	Ford J., Ayer D., Zhang Q., Carter J., Skljarevski V., Aurora S. (2018). Changes in patient functioning and disability: Results from two phase 3 double-blind placebo-controlled clinical trials evaluating galcanezumab for episodic migraine prevention (EVOLVE-1 and EVOLVE-2). <i>Headache</i> , 58(Supplement 2), 171	Publikationstyp
11	Ford J.H., Ayer D.W., Zhang Q., Carter J.N., Skljarevski V., Aurora S.K. (2018). Changes in patient functioning and disability: Results from two phase 3 double-blind placebo-controlled clinical trials evaluating galcanezumab for episodic migraine prevention (EVOLVE-1 and EVOLVE-2). <i>Journal of Headache and Pain</i> , 19(Supplement 1)	Publikationstyp
12	Ford J.H., Detke H.C., Ayer D., Wang S., Tockhorn-Heidenreich A., Nichols R.M. (2018). Changes in patient functioning and disability in a phase 3, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab for chronic migraine prevention (regain). <i>Cephalalgia</i> , 38(Supplement 1), 55	Publikationstyp
13	Han L., Liu Y., Xiong H., Hong P. (2019). CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. <i>Brain and behavior</i> , e01215	Intervention
14	Hong P, Wu X., Liu Y. (2017). Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis. <i>Clinical neurology and neurosurgery</i> , 154, 74	Intervention

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
15	Hou M., Xing H., Cai Y., Li B., Wang X., Li P., Hu X., Chen J. (2017). The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. <i>The journal of headache and pain</i> , 18(1), 42	Intervention
16	Khan S, Olesen A., Ashina M. (2017). CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. <i>Cephalalgia: an international journal of headache</i> , 333102417741297	Intervention
17	Nagy A.J., Pearlman E., Ruff D., Day K., Rosen N. (2018). 100% response rate to galcanezumab in patients with episodic migraine: Randomized, double-blind, placebo-controlled studies. <i>Journal of Headache and Pain</i> , 19(Supplement 1)	Publikationstyp
18	Nichols R., Ruff D., Pearlman E., Aurora S. (2018). Analysis of initial non-responders to galcanezumab in patients with episodic or chronic migraine: Results from the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and regain randomized, double-blind, placebo-controlled trials. <i>Headache</i> , 58(Supplement 2), 173	Publikationstyp
19	Nichols R.M., Ruff D., Pearlman E., Aurora S.K. (2018). Analysis of initial non responders to galcanezumab in patients with episodic or chronic migraine: Results from the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN randomized, double-blind, placebo-controlled trials. <i>Journal of Headache and Pain</i> , 19(Supplement 1)	Publikationstyp
20	Nichols R.M., Doty E., Sacco S., Ruff D., Pearlman E., Aurora S.K. (2019). Analysis of initial non responders to galcanezumab in patients with episodic or chronic migraine: Results from the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN randomized, double-blind, placebo-controlled studies. <i>Headache</i> , 59(2): 192	Intervention
21	Silberstein S., Stauffer V.L., Day K., Zhang Q., Lipsius S., Wilson M.-C. (2018). Phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2) of galcanezumab in episodic migraine: Subgroup analyses of efficacy by low- versus high-frequency of migraine headaches. <i>Journal of Headache and Pain</i> , 19(Supplement 1)	Publikationstyp
22	Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY (2018). Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial., (no pagination)	Duplikat
23	Stauffer V.L., Wang S., Bangs M.E., Oakes T.M., Carter J.N., Aurora S.K. (2018). Safety data from phase 3 clinical studies comparing galcanezumab and placebo in patients with episodic and chronic migraine. <i>Journal of Headache and Pain</i> , 19(Supplement 1)	Publikationstyp
24	Zhang Q., Morrow P.A., Stauffer V.L., Skljarevski V., Pearlman E.M., Aurora S.K. (2018). Effect of galcanezumab following double-blind treatment in patients with migraine: Results from EVOLVE-1 and EVOLVE-2. <i>Journal of Headache and Pain</i> , 19(Supplement 1)	Publikationstyp
25	Zhu Y., Liu Y., Zhao J., Han Q., Liu L., Shen X. (2018). The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. <i>Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology</i> , 39(12), 2097	Intervention

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
Clinical Trials.GOV^a				
1	NCT02114658	Bayer. 2017 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Sorafenib Phase II Study for Japanese Anaplastic or Medullary Thyroid Carcinoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114658	Population	Population
2	NCT01071096	Cady RMDA. 2013 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Calcitonin Gene-related Peptide Levels in Chronic Migraine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071096	Intervention	Intervention
3	NCT01329562	Cady RMDG. 2014 Apr 9. ClinicalTrials.gov: CGRP, Estrogen, Cortisol, VIP, α -Amylase, PGE2, PGI2 and β -Endorphin Levels in Menstrual Migraine Before and After Treximet. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329562	Intervention	Intervention
4	NCT01679899	Centro de Diabetes Curitiba Ltda. 2016 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Effect of Anti-diabetic Drugs on Bone Metabolism and Glycemic Variability. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01679899	Population	Population
5	NCT03199677	Chinese Academy of Medical Sciences. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of Apatinib in Patients With Local Progressive/Metastatic Refractory Thyroid Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199677	Population	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
6	NCT01625988	Eli Lilly and Company. 2014 Mai 7. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2951742 in Participants With Migraine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625988	Intervention	Intervention
7	NCT02397473	Eli Lilly and Company. 2018 Jul 13. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2951742 in Participants With Episodic Cluster Headache. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397473	Population	Population
8	NCT02438826	Eli Lilly and Company. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2951742 in Participants With Chronic Cluster Headache. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438826	Population	Population
9	NCT02192190	Eli Lilly and Company. 2018 Nov 8. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2951742 in Participants With Mild to Moderate Osteoarthritis Knee Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192190	Population	Population
10	NCT02163993	Eli Lilly and Company. 2018 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Participants With Migraine Headache. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163993	Intervention	Intervention
11	NCT02614183	Eli Lilly and Company. 2018 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-1 Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614183	Vergleichstherapie	eingeschlossen
12	NCT02959177	Eli Lilly and Company. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Japanese Participants With Episodic Migraine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959177	Vergleichstherapie	keine Ergebnisse
13	NCT02959190	Eli Lilly and Company. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Japanese Participants With Migraine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959190	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
14	NCT02614287	Eli Lilly and Company. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of Galcanezumab in Participants With Migraine, With or Without Aura. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614287	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie
15	NCT02614196	Eli Lilly and Company. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Efficacy & Safety of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-2 Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614196	Vergleichstherapie	eingeschlossen
16	NCT02614261	Eli Lilly and Company. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Chronic Migraine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614261	Vergleichstherapie	eingeschlossen
17	NCT03432286	Eli Lilly and Company. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Participants 6 to 17 Years of Age With Episodic Migraine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432286	Population	Population
18	NCT02797951	Eli Lilly and Company. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Participants With Cluster Headache. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797951	Population	Population
19	NCT03559257	Eli Lilly and Company. 2019 Jan 31. ClinicalTrials.gov: A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Adults With Treatment-Resistant Migraine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559257	Vergleichstherapie	keine Ergebnisse
20	NCT00734474	Eli Lilly and Company United BioSource Corporation Tessella Inc. Berry Consultants. 2015 Apr 20. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734474	Population	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
21	NCT02600806	Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana. 2015 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Clinical Pathway Based on Procalcitonin Levels for the Management of Community-acquired Pneumonia in Outpatients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600806	Population	Population
22	NCT00390845	GlaxoSmithKline. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: P38 Mitogen-activated Protein (Map) Kinase Inhibitor (SB-681323) Study In Patients With Neuropathic Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390845	Population	Population
23	NCT03630120	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630120	Population	Population
24	NCT02171338	Holbaek Sygehus Region Sjælland Aase and Ejnar Danielsens Foundation. 2014 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Procalcitonin as a Marker of Antibiotic Therapy in Patients With Lower Respiratory Tract Infections. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02171338	Population	Population
25	NCT01251211	Hospital Ambroise Paré Paris. 2016 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Botulinum Toxin in Peripheral Neuropathic Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251211	Population	Population
26	NCT03157128	Loxo Oncology I. 2019 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157128	Population	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
27	NCT01547104	Marcus Borchert ikfe-CRO GmbH Boehringer Ingelheim. 2012 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Effect of Linagliptin in Comparison With Glimepiride as Add on to Metformin on Postprandial Beta Cell Function, Postprandial Metabolism and Oxidative Stress in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547104	Population	Population
28	NCT00390325	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Metastatic, Locally Advanced, or Recurrent Medullary Thyroid Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390325	Population	Population
29	NCT03072160	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072160	Population	Population
30	NCT00923247	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Nov 29. ClinicalTrials.gov: A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; ZACTIMA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923247	Population	Population
31	NCT01838642	National Institutes of Health Clinical Center (CC) National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Ponatinib for Advanced Medullary Thyroid Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838642	Population	Population
32	NCT03611582	Novo Nordisk A/S. 2018 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Research Study to Look at How Well Semaglutide is at Lowering Weight When Taken Together With an Intensive Lifestyle Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611582	Population	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
33	NCT03548935	Novo Nordisk A/S. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: STEP 1: Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering From Overweight or Obesity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03548935	Population	Population
34	NCT03552757	Novo Nordisk A/S. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People With Type 2 Diabetes Suffering From Overweight or Obesity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03552757	Population	Population
35	NCT03811574	Novo Nordisk A/S. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: STEP 6: Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Living With Overweight or Obesity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811574	Population	Population
36	NCT03233529	Pfizer. 2018 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Crisaborole Ointment 2% Skin Biomarker Biopsy Study in Atopic Dermatitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233529	Population	Population
37	NCT02618603	Sir Run Run Shaw Hospital. 2015 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Botulinum Toxin A for Shoulder Pain After Stroke. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618603	Population	Population
38	NCT00997815	Siriraj Hospital. 2012 Aug 2. ClinicalTrials.gov: The Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial of Intralesional Botulinum Toxin A Injection for Recalcitrant Alopecia Totalis and Alopecia Universalis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00997815	Population	Population
39	NCT02088632	Thomas Jefferson University Merz North America I. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Botulinum Toxin for the Treatment of Trigeminal Neuralgia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088632	Population	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
40	NCT01325090	University Hospital L. 2018 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Early Administration of Botox® in Neuropathic Pain Due to Thoracoscopy or Thoracotomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325090	Population	Population
41	NCT01157507	University Of Perugia. 2011 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Botulinum A Toxin in the Treatment of Patients With Painful Bladder Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01157507	Population	Population
International Clinical Trials Registry Platform (WHO) ^a				
42	JPRN-JapicCTI-142652 NCT02151981 DRKS00008465	AstraZeneca. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: AURA3. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142652	Population	Population
43	NCT00686842	AIDS Malignancy Consortium. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: PTC299 in Treating Patients With HIV-Related Kaposi Sarcoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00686842	Population	Population
44	NCT02523014	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2018 Dez 18. WHO ICTRP: Vismodegib and FAK Inhibitor GSK2256098 in Treating Patients With Progressive Meningiomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02523014	Population	Population
45	NCT03634228	Anderson Cancer Center MD. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: MDM2 Inhibitor DS-3032b and Low-Dose Cytarabine in Treating Participants With Newly Diagnosed Recurrent or Refractory Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634228	Population	Population
46	NCT03683433	Anderson Cancer Center MD. 2018 Dez 3. WHO ICTRP: Enasidenib and Azacitidine in Treating Patients With Recurrent or Refractory Acute Myeloid Leukemia and IDH2 Gene Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03683433	Population	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
47	NCT01243346	Arog Pharmaceuticals I. 2018 Jul 9. WHO ICTRP: Study of Crenolanib for the Treatment of Patients With Advanced GIST With the D842-related Mutations and Deletions in the PDGFRA Gene. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01243346	Population	Population
48	NCT02442349	AstraZeneca. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442349	Population	Population
49	NCT01270880	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Hsp90 Inhibitor STA-9090 in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01270880	Population	Population
50	NCT00925756	California Collaborative Treatment Group. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: CCR5 Inhibitor Treatment Intensification on CD4+ T-cell Recovery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00925756	Population	Population
51	NCT00939770	Children's Oncology Group. 2019 Jan 21. WHO ICTRP: Crizotinib in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Anaplastic Large Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939770	Population	Population
52	NCT00723203	City of Hope Medical Center. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Panobinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00723203	Population	Population
53	ACTRN12609000159257	Commercial sector/Industry Astra Zeneca. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: Assessment of Efficacy of AZD2281 in Platinum Sensitive Serous Ovarian Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000159257	Population	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
54	ACTRN12617 000540314	Dr Daniel Croagh. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: Panitumumab as second line therapy for advanced pancreatic ductal adenocarcinoma with wild-type KRAS gene. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000540314	Population	Population
55	NCT02644122	Ezra C. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: SF1126 in Recurrent or Progressive SCCHN and Mutations in PIK3CA Gene and/or PI-3 Kinase Pathway Genes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644122	Population	Population
56	JPRN- UMIN0000344 64	International University Health and Welfare School of Medicine. 2018 Nov 7. WHO ICTRP: Cryopreservation, activation and autografting of ovarian tissues for infertility treatment in patients with primary ovarian insufficiency (POI). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034464	Population	Population
57	NCT03390504	Janssen Research Development LLC. 2019 Jan 21. WHO ICTRP: A Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants With Advanced Urothelial Cancer and Selected Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Aberrations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390504	Population	Population
58	NCT02979821	Korean Association for the Study of Targeted Therapy. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Poziotinib in Stage IV Lung Adenocarcinoma With HER2 Mutation (KASTT001). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979821	Population	Population
59	JPRN- UMIN0000244 38	Lung Oncology Group. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: A Phase II, Open Label, Randomized Study of Osimertinib (Tagrisso) alone Versus Osimertinib plus Carboplatin/Pemetrexed for Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024438	Population	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
60	NCT03641313	National Cancer Institute (NCI). 2018 Sep 3. WHO ICTRP: ATR Kinase Inhibitor M6620 and Irinotecan in Treating Patients With Progressive, Metastatic, or Unresectable TP53 Mutant Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03641313	Population	Population
61	NCT03047213	National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 12. WHO ICTRP: Sapanisertib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer With TSC1 and/or TSC2 Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047213	Population	Population
62	NCT03724084	National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 19. WHO ICTRP: Pinometostat With Standard Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and MLL Gene Rearrangement. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724084	Population	Population
63	NCT03737994	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 21. WHO ICTRP: Biomarker/ALK Inhibitor Combinations in Treating Patients With Stage IV ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (The NCI-NRG ALK Master Protocol). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737994	Population	Population
64	NCT03212274	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 21. WHO ICTRP: Olaparib in Treating Patients With Advanced Glioma, Cholangiocarcinoma, or Solid Tumors With IDH1 or IDH2 Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212274	Population	Population
65	NCT02079740	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 21. WHO ICTRP: Trametinib and Navitoclax in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079740	Population	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
66	NCT03213678	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 28. WHO ICTRP: PI3K/mTOR Inhibitor LY3023414 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With TSC or PI3K/MTOR Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213678	Population	Population
67	NCT02839720	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 28. WHO ICTRP: Selumetinib in Treating Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Cutaneous Neurofibroma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02839720	Population	Population
68	NCT03190915	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 28. WHO ICTRP: Trametinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Juvenile Myelomonocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03190915	Population	Population
69	NCT03253679	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 28. WHO ICTRP: WEE1 Inhibitor AZD1775 in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors With CCNE1 Amplification. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03253679	Population	Population
70	NCT02728258	Oncology NRG. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: Copanlisib in Treating Patients With Persistent or Recurrent Endometrial Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02728258	Population	Population
71	NCT01945775	Pfizer. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: A Study Evaluating Talazoparib (BMN 673), a PARP Inhibitor, in Advanced and/or Metastatic Breast Cancer Patients With BRCA Mutation (EMBRACA Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01945775	Population	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
72	JPRN-UMIN000029807	Rose LC. 2018 Okt 11. WHO ICTRP: Cryopreservation and autografting of ovarian tissues for infertility treatment in patients with primary ovarian insufficiency (POI). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029807	Population	Population
73	NCT03002844	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: EGFR-TKI With/Without Chemotherapy in NSCLC Patients With Both EGFR Mutation and BIM Deletion Polymorphism. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03002844	Population	Population
74	NCT00390364	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Everolimus in Treating Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer That Did Not Respond to Previous Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00390364	Population	Population
75	NCT02965378	Southwest Oncology Group. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Lung-MAP: AZD4547 as Second-Line Therapy in Treating FGFR Positive Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965378	Population	Population
76	ACTRN12617000855325	University of Sydney. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: A clinical research study testing olaparib, in Homologous recombination (HR) deficient metastatic breast and relapsed ovarian cancer in patients who do not have hereditary mutations in BRCA1 and BRCA2 susceptibility gene 1 and gene 2 (BRCA1 and BRCA2). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000855325	Population	Population
EU Clinical Trials Register ^a				
-	-	-	-	-
PharmNet.Bund ^a				
-	-	-	-	-

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Fragestellung A und B	Ausschlussgrund Fragestellung C
a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i> : Last updated <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i> : Last refreshed on <i>EU Clinical Trials Register</i> : Start Date <i>PharmNet.Bund</i> : Bescheiddatum Bundesbehörde				

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-138 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 4-138 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für EVOLVE-1 Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Prüfung der Überlegenheit von Galcanezumab (120 oder 240 mg/Monat; mindestens eine Gabe) gegenüber Placebo in der Migräne-Prophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase 3 Studie. Randomisierte Zuteilung in die Behandlungsarme im Verhältnis 2:1:1 (Placebo : Galcanezumab 120 mg/Monat : Galcanezumab 240 mg/Monat) Aufteilung der Studie in 4 Perioden: • Periode 1: Screening-Phase (3 bis 45 Tage), Visite 1. • Periode 2: Prospektive Baseline-Phase zur Überprüfung der Eignung der Patienten (30 bis 40 Tage), Visite 2. • Periode 3: Doppelblinde Behandlungsperiode (6 Monate), Visite 3 bis 12. • Periode 4: Post-Treatment Follow-up (4 Monate), Visite 12 bis 14.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Für das Studienprotokoll liegen keine Amendments und zwei Addenda vor. Der SAP unterlag vor Entblindung Änderungen am 13. September 2016 (Version 2), am 17. Januar 2017 (Version 3) und am 25. April 2017 (Version 4). Nach Genehmigung des SAP Version 4 und vor Datenbankschluss und Entblindung wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt hinzugefügt (Ausschluss des Studienzentrums 128).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Folgende wesentlichen Änderungen der statistischen Analysen wurden nach Genehmigung des SAP Version 4 und nach Entblindung durchgeführt: • Post-hoc-Analysen (Sensitivitätsanalysen, Responderanalysen, siehe Item 12b). • Da das ePRO Diary nicht die Kategorie „Unzureichende Wirksamkeit“ als Grund für einen Studienabbruch beinhaltete, wurden Patienten, die die Studie aufgrund von unzureichender Wirksamkeit abbrachen, manuell durch eine medizinische Prüfung der Kommentare zu den Studienabbrüchen identifiziert. • Gepoolte Analyse der Anzahl wöchentlicher Migränekopfschmerztag für die Behandlungsarme Galcanezumab 120 mg und 240 mg im ersten Monat aufgrund gleicher Anfangsdosis. • Änderung des statistischen Modells für Responderanalysen für den Role Function-Restrictive Domain Score des Migräne-spezifischen Lebensqualitätsfragebogen, Version 2.1 (MSQ v2.1). • Änderung der Definition der Behandlungs-Compliance.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Haupteinschlusskriterien • Männlich oder weiblich. • Im Alter von 18 bis 65 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. • Diagnose einer Migräne gemäß der International Headache Society (IHS) International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3rd edition, beta guidelines (1.1 and 1.2) (ICHD-3 beta 2013) mit der Diagnose Migräne vor mindestens 1 Jahr vor Visite 1 und Auftreten der Migräne vor einem Alter von 50 Jahren. • Vor der Visite 1: durchschnittlich 4 bis 14 Migränekopfschmerztag und mindestens 2 Migräne-Attacken pro Monat innerhalb der letzten 3 Monate. • Von Visite 2 bis 3 (prospektive Baseline-Phase): 4 bis 14 Migränekopfschmerztag und mindestens 2 Migräne-Attacken. • Von Visite 2 bis 3 (prospektive Baseline-Phase): 80% Compliance hinsichtlich des electronic Patient-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Reported Outcomes Diary (ePRO Diary). Hauptausschlusskriterien • Aktueller Einschluss in eine andere klinische Studie oder Erhalt einer Studienmedikation in den letzten 30 Tagen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum der längere ist, oder innerhalb von 6 Monaten bei unbekannter Halbwertszeit. • Vorherige Behandlung mit Galcanezumab oder einem anderen Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Antikörper. • Behandlung mit einem therapeutischen Antikörper (oder anderem CGRP Antikörper) innerhalb der letzten 12 Monate oder der Bedarf einer solchen Behandlung. • Aktuelle Einnahme einer Medikation oder anderen Behandlung zur Prophylaxe von Migränekopfschmerzen innerhalb von 30 Tagen vor Visite 2 (oder innerhalb von 4 Monaten vor Visite 2 für Clostridium-botulinum-Toxin Typ A oder B, verabreicht im Kopf- oder Nackenbereich). • Fehlendes Ansprechen auf mindestens 3 Wirkstoffklassen prophylaktischer Migränebehandlungen der Evidenzstufe A oder B. Behandlungen mit Arzneimitteln der Evidenzstufe A oder B schließen diejenigen ein, die in Tabelle 1 der American Academy of Neurology's Evidence-based Guidelines Update: Pharmacologic Treatment for Episodic Migraine Prevention in Adults [70] gelistet werden sowie Botulinum-Toxin A oder B. • Vorgeschichte täglicher Dauerkopfschmerzen, Clusterkopfschmerzen oder Migräne-Unterformen einschließlich hemiplegische Migräne (sporadisch oder familiär), ophthalmische Migräne und Migräne mit Hirnstamm-Aura (Migräne vom Basilaris-Typ gemäß IHS ICHD-3 beta). • Andere Kopfschmerzformen als Migräne oder Spannungskopfschmerz (z.B. Clusterkopfschmerz oder Kopfschmerzen aufgrund von Medikamenten-Übergebrauch) in der Vorgeschichte gemäß IHS ICHD-3 beta

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung. - Anamnestisch mindestens 15 Kopfschmerztag (Migräne, wahrscheinliche Migräne oder jeder andere Kopfschmerz) pro Monat im Durchschnitt während der letzten 3 Monate oder der Verdacht auf eine chronische Migräne gemäß IHS ICHD-3 beta. - Einnahme von Opiaten oder Barbiturat-haltigen Schmerzmitteln > 2-mal pro Monat zur Behandlung von Schmerzen in mehr als 2 Monaten der letzten 6 Monate (Opiat-Einnahme in einer Notfallsituation konnte als Ausnahme gewertet werden). - Missbrauch/Abhängigkeit von Drogen oder Alkohol innerhalb eines Jahres vor Visite 1 oder aktueller Drogenmissbrauch oder Gebrauch von verordneten oder rezeptfreien Medikamenten, der auf einen Missbrauch/eine Abhängigkeit hinweist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Eli Lilly and Company. Diese Studie wird in 90 Zentren in 2 Ländern (USA und Kanada) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Galcanezumab 120 mg-Arm Anfangsdosis von 240 mg (gegeben als 2 subkutane Injektionen von jeweils 120 mg) zu Visite 3 (Monat 0), gefolgt von 120 mg als jeweils eine Injektion einmal im Monat zu Visite 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 1 bis 5). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird bei Verabreichung von nur einer Galcanezumab-Injektion, zusätzlich eine Placebo-Injektion verabreicht. Galcanezumab 240 mg-Arm Galcanezumab 240 mg (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 0 bis 5). Placebo-Arm Placebo (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 0 bis 5).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	Primärer Endpunkt Mittlere Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag während der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. Hauptsekundäre Endpunkte • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag von mindestens 50% während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag von mindestens 75% während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag von 100% während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung im Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 ggü. Baseline (gemittelt über Monate 4-6). • Mittlere Veränderung der Anzahl an Migränekopfschmerztagen, die während der 6-monatigen Behandlungsperiode eine Medikation zur akuten Behandlung der Migräne oder des Kopfschmerzes erfordern, ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung im PGI-S Score (gemittelt über Monate 4-6). Andere sekundäre Endpunkte • Mittlere Veränderung der Anzahl monatlicher Kopfschmerztag während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung der Anzahl monatlicher mittelgradiger bis schwerer Kopfschmerztag während der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag von mindestens 30% während der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Kumulative Verteilung der monatlichen Ansprechraten der Migränekopfschmerztag während der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag von mindestens 50% ggü. Baseline (Kaplan-Meier-Analyse).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der erste Monat, in dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der mittleren Veränderung der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag zeigt und für alle nachfolgenden Monate bis Monat 6 aufrechterhalten wird. • Der erste Monat, in dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag von mindestens 50% zeigt und für alle nachfolgenden Monate bis zum Monat 6 aufrechterhalten wird. • Anteil der Patienten, welche die 50% Ansprechkriterien für mindestens 3 aufeinanderfolgende Monate bis zum Endpunkt des Patienten aufrechterhalten und Anteil der Patienten, welche die 50% Ansprechkriterien für 6 aufeinanderfolgende Monate während der Behandlungsperiode aufrechterhalten. • Mittlere Veränderung (während der 6-monatigen Behandlungsperiode) der folgenden monatlichen Untersuchungen: – Migränekopfschmerztag (gemäß ICHD). – Migräne-Attacken. – Migränekopfschmerzstunden. – Kopfschmerzstunden. – Schwere der verbleibenden Migräne. • Mittlere Selbsteinschätzung der Verbesserung der Erkrankung im Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Rating während der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Mittlere Veränderung zu Baseline der folgenden Untersuchungen: – Migraine Disability Assessment (MIDAS), Gesamtscore und individuelle Items im Monat 6. – Gesamtscore sowie Role Function-Preventive and Emotional Function Domain Scores des MSQ v2.1 (gemittelt über Monat 4-6). • Analyse von: – Unerwünschten Ereignissen (UE), die unter Therapie auftreten. – Abbruchraten. – Vitalzeichen und Gewicht. – EKG.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Laboruntersuchungen. – Andere Sicherheitsparameter, einschließlich Suizidalität mittels der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). • Während der gesamten Studie: – Entwicklung und Auswirkungen von Antikörpern gegen das Medikament und neutralisierende Antikörper gegen Galcanezumab. • Serumkonzentrationen von Galcanezumab. • Plasmakonzentrationen von CGRP. • Während der Studienperiode 4: – Mittlere Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag zu Baseline. – Zeit bis zum ersten Verlust des Ansprechens innerhalb der Patientengruppe, welche die 50% Ansprechkriterien zum Ende der Behandlungsperiode erfüllten. – Zeit bis zum Beginn einer Behandlung zur Migräne-Prophylaxe. Tertiäre Endpunkte • Pharmakogenetik. • Beziehung zwischen CGRP-Konzentration zu Baseline und Wirksamkeit. • Mittlere Veränderung der mittleren Schwere des Schmerzes anderer chronischer Schmerzzustände zu Baseline. • Anteil an Patienten mit: – Verbesserung von mindestens 50% im MIDAS Gesamtscore. – Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 25,0. • Veränderung des Anteils der Migränekopfschmerztag, die eine Medikation zur akuten Behandlung der Migränekopfschmerzen oder anderer Kopfschmerzen erfordern, ggü. Baseline. • Veränderung der Anzahl der Migränekopfschmerztag ggü. Baseline mit: – Übelkeit und/oder Erbrechen. – Photophobie und Phonophobie. – Aura. – Von einer Aura zu unterscheidende prodromale Symptome.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufgrund fehlender geeigneter Schwellenwerte für die kategoriale Veränderung wurden die folgenden tertiären Endpunkte nicht ausgewertet (gemäß SAP Version 4): • Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 10,9. • Veränderung des Role Function-Preventive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 8,3. • Veränderung des Emotional Function Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 12,2. Folgender Endpunkt wurde stattdessen aufgenommen: • Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 25,0.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Studienpopulationsgröße betrug 825 Patienten, randomisiert im Verhältnis 2:1:1 in die Studienarme Placebo (ca. 413 Patienten), Galcanezumab 120 mg (ca. 206 Patienten) und Galcanezumab 240 mg (ca. 206 Patienten). • Für diese geschätzte Studienpopulationsgröße wurden eine Abbruchrate von 26% und eine Effektgröße von 0,33 im letzten Monat der 6-monatigen Behandlungsperiode angenommen. Unter diesen Annahmen wurde eine Teststärke von ca. 95% geschätzt, um einen Unterschied bei mindestens einer Galcanezumab Dosierung im Vergleich zu Placebo mittels einseitigem t-Test (Signifikanzlevel von 0,025, basierend auf Simulationen mittels Dunnett-Tests) zu detektieren. • Die Annahmen beruhen auf Daten aus 2 doppelblinden, placebokontrollierten Phase 2 Studien mit Anpassungen in Hinblick auf eine längere Behandlungsperiode und einer größeren erwarteten Variabilität in Phase 3 Studien.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es fanden 2 Interimsanalysen statt: die erste Interimsanalyse wurde für die initiale Sicherheitsüberprüfung und Prüfung der klinischen Rechtfertigung (Futility) durch ein externes Data Monitoring Committee (DMC) durchgeführt; die zweite Interimsanalyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		beinhaltete die finale Analyse des primären Endpunkts und weiterer wichtiger Wirksamkeitsendpunkt nachdem alle randomisierten Patienten die Möglichkeit hatten, die 6-monatige doppelblinde Behandlungsperiode zu beenden. Der Prüfarzt oder Lilly behielten sich eine vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme von Patienten vor. Lilly behielt sich einen Abbruch der Studie aus medizinischen Gründen, Sicherheitsgründen, zulassungstechnischen Gründen oder sonstigen Gründen im Einklang mit anwendbaren Gesetzen und Vorschriften sowie den Regelungen der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) vor. Patienten konnten sich jederzeit zur Beendigung der Studienteilnahme entscheiden. Eine detaillierte Darstellung der Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch findet sich im Studienprotokoll unter Abschnitt 7.1.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu einem Behandlungsarm folgte einer computergenerierten Zufallssequenz über ein Interactive Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:1:1 (Placebo : Galcanezumab 120 mg/Monat : Galcanezumab 240 mg/Monat). Patienten wurden nach Region und Migränehäufigkeit zu Studienbeginn (< 8 vs. ≥ 8 Migränekopfschmerztagen/Monat) stratifiziert. Die 4 Regionen in der Studie umfassten die Ostküste der USA, die Westküste der USA, Puerto Rico, Kanada.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Verwendung der IWRS, um jedem Patienten die Prüfmedikation doppelverblindet zuzuteilen. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Nummer, welche auf der Verpackung der Prüfmedikation aufgedruckt war, durch das Studienpersonal des Prüfzentrums in das IWRS bestätigt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten alle Patienten 2 Injektionen zu den entsprechenden Applikationszeitpunkten. Falls nur eine Injektion mit Galcanezumab vorgesehen war, wurde zusätzlich eine Injektion mit Placebo verabreicht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte durch ein IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten: verblindet b) Behandler: verblindet c) Endpunkterheber: verblindet Verblindung erfolgte mittels IWRS. Das DMC und das damit assoziierte Statistical Analysis Center (SAC) hatten während der Studie Zugang zu den unverblindeten Daten (siehe Item 7b).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo war äußerlich nicht von Galcanezumab zu unterscheiden und wurde in typgleichen Spritzen verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Behandlungseffekte wurden basierend auf einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,025 (zweiseitigem Signifikanzlevel von 0,05) für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen erfasst. Unterschiede der Least Square Means (LS Means) wurden mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt. • Für Veränderungen kontinuierlicher Variablen mit Messwiederholungen im Vergleich zu Baseline erfolgte die Analyse mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures; MMRM) mit Termen für Behandlung, Region (nur bei Wirksamkeit), Monat, Interaktion von Behandlung mit Monat, Baseline-Wert und Interaktion von Baseline-Wert mit Monat. • Für andere kontinuierliche Variablen wurde die Veränderungen im Vergleich zu Baseline zum Last Observation Carried Forward (LOCF) Endpunkt mittels ANOVA oder ANCOVA mit Termen für Behandlung, Region (nur bei Wirksamkeit) und Baseline-Wert (nur bei ANCOVA) analysiert und statistische Vergleiche mittels Typ-III Sum-of-squares für LS Means durchgeführt. • Analyse binärer Variablen mit Messwiederholungen erfolgte mittels Generalized Linear Mixed Model mit SAS PROC GLIMMIX (als Pseudo-Likelihood-Based Mixed Effects Repeated Measures Analysis) und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Termen für Behandlung, Monat, Interaktion von Behandlung mit Monat und Baseline-Wert. - Für kategoriale Wirksamkeitsvariablen ohne Messwiederholungen wurden Vergleiche zwischen Behandlungsarmen mittels logistischer Regression zur Adjustierung von Kovariaten oder mittels exaktem Test nach Fisher (Vergleich von Baseline-Werten und Sicherheitsvariablen) durchgeführt. Terme der logistischen Regression waren Behandlung, Region und Baseline-Wert. - Ausgleich für Multiplizität erfolgte für den primären und die wesentlichen sekundären Endpunkte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für den primären Endpunkt waren gemäß statistischem Analyseplan Auswertungen für folgende Subgruppen vorgesehen: - Geschlecht (weiblich vs. männlich). - Ethnische Zugehörigkeit (amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner vs. weiß vs. andere). - Ethnizität (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch). - Monatliche Migränekopfschmerztag (< 8 vs. ≥ 8) zu Baseline. - Status der Behandlungsresistenz zu Baseline d.h. fehlendes Ansprechen auf 2 oder mehr Migräne-Prophylaxen (ja vs. nein). - Auftreten von Aura zu Baseline (ja vs. nein).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Intention-To-Treat (ITT) Population der doppelblinden Behandlungsperiode a) Gesamt: N = 862 Patienten b) Gesamt: 858 Patienten Galcanzumab 120 mg: N = 213 Galcanzumab 240 mg: N = 212 Placebo: N = 433 c) Gesamt: 858 Patienten Galcanzumab 120 mg: N = 213

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Galcanezumab 240 mg: N = 212 Placebo: N = 433
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden 4 randomisierte Patienten von der ITT Population ausgeschlossen, da diese keine Studienmedikation erhalten haben. Abbruchgründe während der doppelblinden Behandlungsperiode (ITT Population): <u>Galcanezumab 120 mg (n = 36):</u> Unerwünschtes Ereignis n = 9 Unzureichende Wirksamkeit n = 1 Lost to follow-up n = 9 Entscheidung des Arztes n = 3 Schwangerschaft n = 1 Protokollverletzung n = 2 Patientenwunsch n = 11 <u>Galcanezumab 240 mg (n = 37):</u> Unerwünschtes Ereignis n = 7 Unzureichende Wirksamkeit n = 2 Lost to follow-up n = 5 Entscheidung des Arztes n = 2 Schwangerschaft n = 3 Protokollverletzung n = 2 Patientenwunsch n = 16 <u>Placebo (n = 82):</u> Unerwünschtes Ereignis n = 10 Unzureichende Wirksamkeit n = 10 Lost to follow-up n = 18 Entscheidung des Arztes n = 7 Schwangerschaft n = 2 Protokollverletzung n = 2 Patientenwunsch n = 33
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Einschluss des ersten Patienten: 11. Januar 2016. • Abschluss der 6-monatigen doppelblinden Behandlungsperiode des letzten Patienten (letzte Visite): 22. März 2017. • Datenbankschluss für 6-monatige doppelblinde Behandlungsperiode: 28. April 2017. • Follow-up noch laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie abgeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ANOVA: Analysis of Variance (Varianzanalyse); C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide; DMC: Data Monitoring Committee; EKG: Elektrokardiogramm; ePRO: electronic Patient-Reported Outcomes; GCP: Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis); ICHD: International Classification of Headache Disorders; IHS: International Headache Society (Internationale Kopfschmerzgesellschaft); ITT: Intention-To-Treat; IWRS: Interactive Web Response System; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; MIDAS: Migraine Disability Assessment; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SAC: Statistical Analysis Center; SAP: Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan); UE: unerwünschtes Ereignis; v: Version. a: nach CONSORT 2010.	

Tabelle 4-139 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der EVOLVE-1 Studie

	Baseline	Doppelblinde Behandlungsperiode									
Visiten No.	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tage seit der letzten Visite		30-45 ^a	14 ± 1	16 ± 3	30 ± 2	30 ± 2	30 ± 2	15 ± 2	15 ± 2	15 ± 2	15 ± 2
Studienmonat		0	0,5	1	2	3	4	4,5	5	5,5	6
Studien-medikation		X		X	X	X	X		X		
Tägliche ePRO Diary Einträge	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MSQ Version 2.1		X		X	X	X	X		X		X
Non-Migraine Chronic Pain Assessment ^b		X				X					X
PGI-S		X		X	X	X	X		X		X
PGI-I				X	X	X	X		X		X
UE	X	X	X	X	X	X	X		X		X
ePRO: electronic Patient-Reported Outcomes; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; UE: unerwünschtes Ereignis. a: Die Periode zur Eignungsprüfung in der prospektiven Baseline-Phase erstreckte sich über 30 bis 40 Tage. Bis zum Termin der Visite 3 waren über die 40 Tage hinaus bis zu 5 weitere Tage erlaubt, die jedoch nicht in die Eignungsprüfung mit eingingen. b: Fragebogen zur Erfassung anderer chronischer Schmerzzustände.											

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

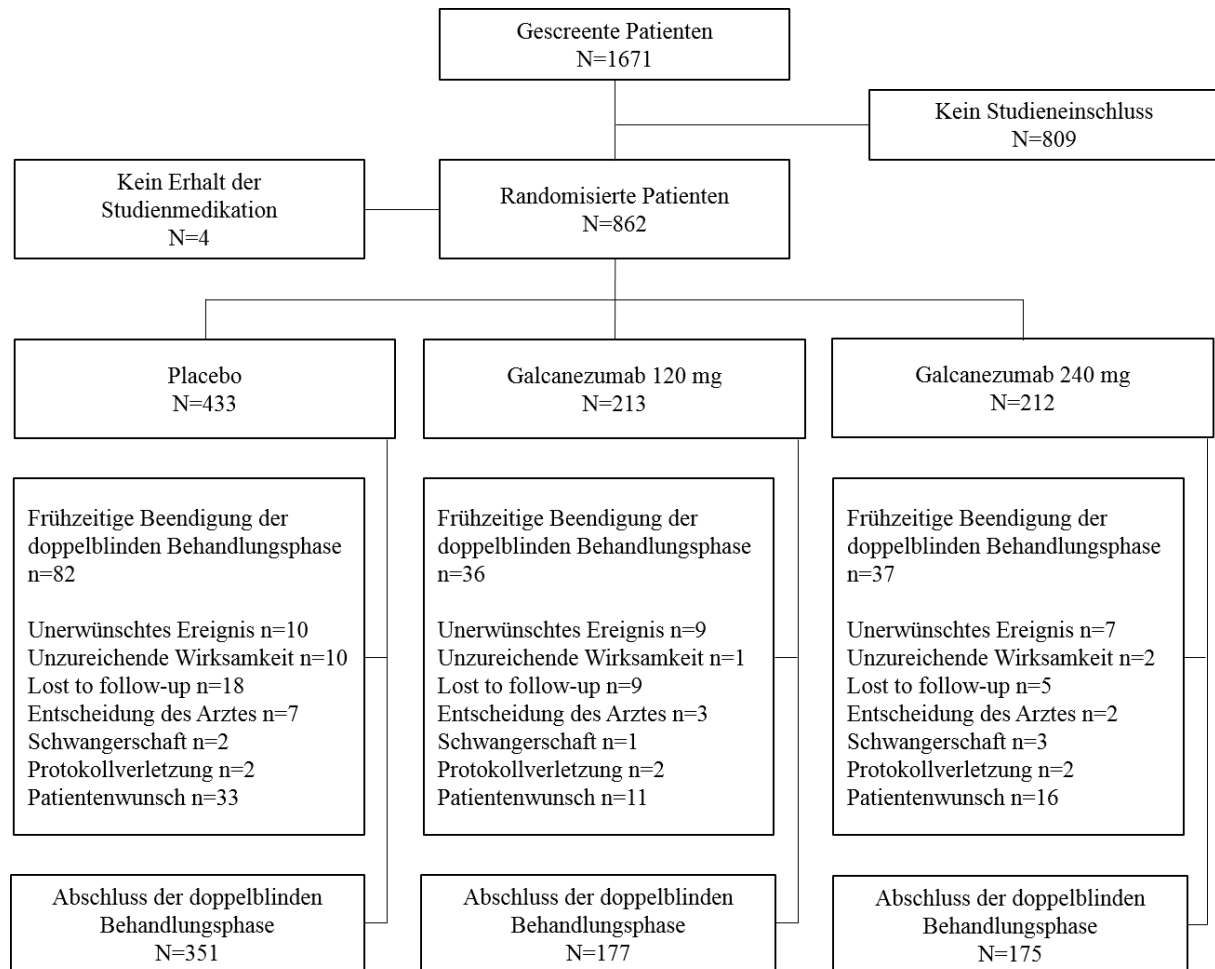


Abbildung 4-24: Patientenfluss in der EVOLVE-1 Studie

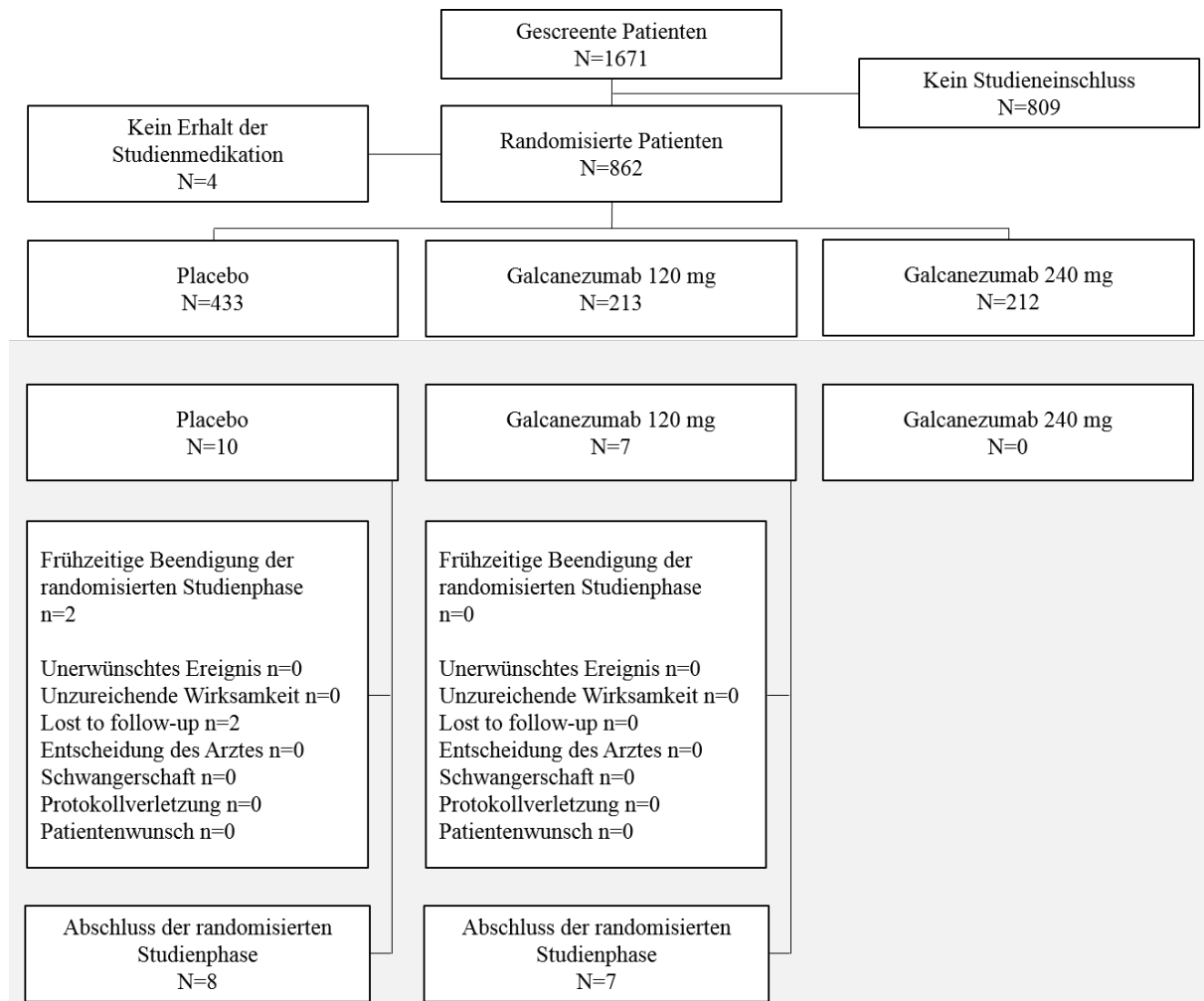


Abbildung 4-25: Patientenfluss in der EVOLVE-1 Studie bezogen auf die ITT Population C

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für EVOLVE-2 Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Prüfung der Überlegenheit von Galcanezumab (120 oder 240 mg/Monat; mindestens eine Gabe) gegenüber Placebo in der Migräne-Prophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-3 Studie. Randomisierte Zuteilung in die Behandlungsarme im Verhältnis 2:1:1 (Placebo : Galcanezumab 120 mg/Monat : Galcanezumab 240 mg/Monat) Aufteilung der Studie in 4 Perioden: • Periode 1: Screening-Phase (3 bis 45 Tage), Visite 1. • Periode 2: Prospektive Baseline-Phase zur Überprüfung der Eignung der Patienten (30 bis 40 Tage), Visite 2. • Periode 3: Doppelblinde Behandlungsperiode (6 Monate), Visite 3 bis 12. • Periode 4: Post-Treatment Follow-up (4 Monate), Visite 12 bis 14.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Für das Studienprotokoll liegen 1 Amendment (Amendment (a)) und 5 Addenda (sowie 2 weitere, Addendum 3 und 6, die nicht in Kraft traten) vor. Für den Statistical Analysis Plan (SAP) wurden 3 Amendments durchgeführt. Die wesentlichen Änderungen des Studienprotokoll-Amendments (a) vom 22. Januar 2016 (Genehmigung nach Visite 1 des 1. Patienten, jedoch vor 1. Behandlung) waren wie folgt: • Ausschluss von Patienten mit Schlaganfall in der Vorgeschichte. • Aufnahme des Hinweises im Abschnitt 8.4.5, Safety Monitoring, dass neurologische Untersuchungen auf mögliche zerebrovaskuläre Ereignisse erfolgen sowie Anweisungen für ein geeignetes Follow-up. • Modifikation der Kriterien für den Abbruch der Studienteilnahme. Der SAP unterlag vor Studienentblindung Änderungen am 13. September 2016

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Version 2), am 17. Januar 2017 (Version 3) und am 25. April 2017 (Version 4). Folgende wesentlichen Änderungen der statistischen Analysen wurden nach Genehmigung des SAP, Version 4 und Studienentblindung durchgeführt: • Post-hoc-Analysen (Sensitivitätsanalysen, Responderanalysen, siehe Item 12b). • Da das ePRO Diary nicht die Kategorie „Unzureichende Wirksamkeit“ als Grund für einen Studienabbruch beinhaltete, wurden Patienten, die die Studie aufgrund von unzureichender Wirksamkeit abbrachen, manuell durch eine medizinische Prüfung der Kommentare zu den Studienabbrüchen identifiziert. • Gepoolte Analyse der Anzahl wöchentlicher Migränekopfschmerztag für die Behandlungsarme Galcanezumab 120 mg und 240 mg im ersten Monat aufgrund gleicher Anfangsdosis. • Änderung des statistischen Modells für Responderanalysen für den Role Function-Restrictive Domain Score des Migräne-spezifischen Lebensqualitätsfragebogen, Version 2.1 (MSQ v2.1). • Änderung der Definition der Behandlungs-Compliance.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Haupteinschlusskriterien • Männlich oder weiblich. • Im Alter von 18 bis 65 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. • Diagnose einer Migräne gemäß der International Headache Society (IHS) International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3rd edition, beta guidelines (1.1 and 1.2) (ICHD-3 2013) mit der Diagnose Migräne vor mindestens 1 Jahr vor Visite 1 und Auftreten der Migräne vor einem Alter von 50 Jahren. • Vor der Visite 1: durchschnittlich 4 bis 14 Migränekopfschmerztag und mindestens 2 Migräne-Attacken pro Monat durchschnittlich innerhalb der letzten 3 Monate. • Von Visite 2 bis 3 (prospektive Baseline-Phase): 4 bis 14 Migränekopfschmerztag und mindestens 2 Migräne-Attacken.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Von Visite 2 bis 3 (prospektive Baseline-Phase): 80% Compliance hinsichtlich des electronic Patient-Reported Outcomes Diary (ePRO Diary). Hauptausschlusskriterien • Aktueller Einschluss in eine andere klinische Studie oder Erhalt einer Studienmedikation in den letzten 30 Tagen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum der längere ist, oder innerhalb von 6 Monaten bei unbekannter Halbwertszeit. • Vorherige Behandlung mit Galcanezumab oder einem anderen Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Antikörper. • Behandlung mit einem therapeutischen Antikörper (oder anderem CGRP Antikörper) innerhalb der letzten 12 Monate oder der Bedarf einer solchen Behandlung. • Aktuelle Einnahme einer medikamentösen oder anderen Migräne-Prophylaxe innerhalb von 30 Tagen vor Visite 2 (oder innerhalb von 4 Monaten vor Visite 2 für Clostridium-botulinum-Toxin Typ A oder B, verabreicht im Kopf- oder Nackenbereich). • Fehlendes Ansprechen auf mindestens 3 Wirkstoffklassen prophylaktischer Migränebehandlungen der Evidenzstufe A oder B. Behandlungen mit Arzneimitteln der Evidenzstufe A oder B schließen diejenigen ein, die in Tabelle 1 der American Academy of Neurology's Evidence-based Guidelines Update: Pharmacologic Treatment for Episodic Migraine Prevention in Adults [70] gelistet werden sowie Botulinum-Toxin A oder B. • Vorgeschichte täglicher Dauerkopfschmerzen, Clusterkopfschmerzen oder Migräne-Unterformen einschließlich hemiplegische Migräne (sporadisch oder familiär), ophthalmische Migräne und Migräne mit Hirnstamm-Aura (Migräne vom Basilaris-Typ gemäß IHS ICHD-3 beta). • Andere Kopfschmerzformen als Migräne oder Spannungskopfschmerz (z.B. Clusterkopfschmerz oder Kopfschmerzen aufgrund von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Medikamenten-Übergebrauch) in der Vorgeschichte gemäß IHS ICHD-3 beta innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung. - Anamnestisch mindestens 15 Kopfschmerztage (Migräne, wahrscheinliche Migräne oder jeder andere Kopfschmerz) pro Monat im Durchschnitt während der letzten 3 Monate oder der Verdacht auf eine chronische Migräne gemäß IHS ICHD-3 beta. - Einnahme von Opiaten oder Barbiturat-haltigen Schmerzmitteln > 2-mal pro Monat zur Behandlung von Schmerzen in mehr als 2 Monaten der letzten 6 Monate (Opiat-Einnahme in einer Notfallsituation konnte als Ausnahme gewertet werden). - Missbrauch/Abhängigkeit von Drogen oder Alkohol innerhalb eines Jahres vor Visite 1 oder aktueller Drogenmissbrauch oder Gebrauch von verordneten oder rezeptfreien Medikamenten, der auf einen Missbrauch/eine Abhängigkeit hinweist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Eli Lilly and Company. Diese Studie wird in 109 Zentren in 11 Ländern (Argentinien, Tschechien, Deutschland, Israel, Mexiko, Niederlande, Spanien, Korea, Taiwan, Großbritannien, Vereinigte Staaten) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Galcanezumab 120 mg-Arm Anfangsdosis von 240 mg (gegeben als 2 subkutane Injektionen von jeweils 120 mg) zu Visite 3 (Monat 0), gefolgt von 120 mg als jeweils eine Injektion einmal im Monat zu Visite 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 1 bis 5). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird bei Verabreichung von nur einer Galcanezumab-Injektion, zusätzlich eine Placebo-Injektion verabreicht. Galcanezumab 240 mg-Arm Galcanezumab 240 mg (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 0 bis 5). Placebo-Arm Placebo (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 0 bis 5).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt - Mittlere Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. Hauptsekundäre Endpunkte - Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage von mindestens 50% während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. - Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage von mindestens 75% während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. - Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage von 100% während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. - Mittlere Veränderung im Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2. ggü. Baseline (gemittelt über Monat 4-6). - Mittlere Veränderung der Anzahl an Migränekopfschmerztagen, die während der 6-monatigen Behandlungsperiode eine Medikation zur akuten Behandlung der Migräne oder des Kopfschmerzes erfordern, ggü. Baseline. - Mittlere Veränderung im PGI-S Score (gemittelt über Monat 4-6). Andere sekundäre Endpunkte - Mittlere Veränderung der Anzahl monatlicher Kopfschmerzstage während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. - Mittlere Veränderung der Anzahl monatlicher mittelgradiger bis schwerer Kopfschmerzstage während der 6-monatigen Behandlungsperiode. - Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage von mindestens 30% während der 6-monatigen Behandlungsperiode. - Kumulative Verteilung der monatlichen Ansprechtraten der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Migränekopfschmerztag während der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag von mindestens 50% ggü. Baseline (Kaplan-Meier-Analyse). • Der erste Monat, in dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der mittleren Veränderung der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag zeigt und für alle nachfolgenden Monate bis Monat 6 aufrechterhalten wird. • Der erste Monat, in dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag von mindestens 50% zeigt und für alle nachfolgenden Monate bis zum Monat 6 aufrechterhalten wird. • Anteil der Patienten, welche die 50% Ansprechkriterien für mindestens 3 aufeinanderfolgende Monate bis Ende der Behandlungsperiode aufrechterhalten und Anteil der Patienten, welche die 50% Ansprechkriterien für 6 aufeinanderfolgende Monate der Behandlungsperiode aufrechterhalten. • Mittlere Veränderung (während der 6-monatigen Behandlungsperiode) der folgenden monatlichen Untersuchungen: – Migränekopfschmerztag (gemäß ICHD). – Migräne-Attacken. – Migränekopfschmerzstunden. – Kopfschmerzstunden. – Schwere der verbleibenden Migräne. • Mittlere Selbsteinschätzung im Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) während der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Mittlere Veränderung zu Baseline der folgenden Untersuchungen: – Migraine Disability Assessment (MIDAS), Gesamtscore und individuelle Items im Monat 6. – Gesamtscore sowie Role Function-Preventive und Emotional Function Domain Scores des MSQ v2.1 (Mittelwert der Monate 4, 5 und 6). • Analyse von:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Unerwünschten Ereignissen (UE), die unter Therapie auftreten. – Abbruchraten. – Vitalzeichen und Gewicht. – EKG. – Laboruntersuchungen. – Andere Sicherheitsparameter, einschließlich Suizidalität mittels der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). • Während der gesamten Studie: – Entwicklung und Auswirkungen von Antikörpern gegen das Medikament und neutralisierende Antikörper gegen Galcanezumab. • Serumkonzentrationen von Galcanezumab. • Plasmakonzentrationen von CGRP. • Während der Studienperiode 4: – Mittlere Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag zu Baseline. – Zeit bis zum ersten Verlust des Ansprechens innerhalb der Patientengruppe, welche die 50% Ansprechkriterien zum Ende der Behandlungsperiode erfüllten. – Zeit bis zum Beginn einer Behandlung zur Migräne-Prophylaxe. Tertiäre Endpunkte • Pharmakogenetik. • Beziehung zwischen der CGRP-Konzentration zu Baseline und Wirksamkeit. • Mittlere Veränderung der mittleren Schwere des Schmerzes oder anderer chronischer Schmerzzustände zu Baseline. • Anteil an Patienten mit: – Verbesserung von mindestens 50% im MIDAS Gesamtscore. – Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 25,0. • Veränderung des Anteils der Migränekopfschmerztag, die eine Medikation zur akuten Behandlung der Migränekopfschmerzen oder anderer Kopfschmerzen erfordern, ggü. Baseline. • Veränderung der Anzahl der Migränekopfschmerztag ggü. Baseline mit:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		– Übelkeit und/oder Erbrechen. – Photophobie und Phonophobie. – Aura. – Von einer Aura zu unterscheidenden prodromalen Symptome.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufgrund fehlender geeigneter Schwellenwerte für die kategoriale Veränderung wurden die folgenden tertiären Endpunkte nicht ausgewertet (gemäß SAP Version 4): • Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 10,9. • Veränderung des Role Function-Preventive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 8,3. • Veränderung des Emotional Function Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 12,2. Folgender Endpunkt wurde stattdessen aufgenommen: • Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 25,0.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Studienpopulationsgröße betrug 825 Patienten, randomisiert im Verhältnis 2:1:1 in die Studienarme Placebo (ca. 413 Patienten), Galcanezumab 120 mg (ca. 206 Patienten) und Galcanezumab 240 mg (ca. 206 Patienten). • Für diese geschätzte Studienpopulationsgröße wurden eine Abbruchrate von 26% und eine Effektgröße von 0,33 im letzten Monat der 6-monatigen Behandlungsperiode angenommen. Unter diesen Annahmen wurde eine Teststärke von ca. 95% geschätzt, um einen Unterschied bei mindestens einer Galcanezumab Dosierung im Vergleich zu Placebo mittels einseitigem t-Test (Signifikanzlevel von 0,025, basierend auf Simulationen mittels Dunnett-Tests) zu detektieren. • Die Annahmen beruhen auf Daten aus 2 doppelblinden, Placebokontrollierten Phase 2 Studien mit Anpassungen in Hinblick auf eine längere Behandlungsperiode und einer größeren erwarteten Variabilität in Phase 2 Studien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es fanden 2 Interimsanalysen statt: die erste Interimsanalyse wurde für die initiale Sicherheitsüberprüfung und Prüfung der klinischen Rechtfertigung (Futility) durch ein externes Data Monitoring Committee (DMC) durchgeführt; die zweite Interimsanalyse beinhaltete die finale Analyse des primären Endpunkts und weiterer wichtiger Wirksamkeitsendpunkte nachdem alle randomisierten Patienten die Möglichkeit hatten, die 6-monatige doppelblinde Behandlungsperiode zu beenden. Der Prüfarzt oder Lilly behielten sich eine vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme von Patienten vor. Lilly behielt sich einen Abbruch der Studie aus medizinischen Gründen, Sicherheitsgründen, zulassungstechnischen Gründen oder sonstigen Gründen im Einklang mit anwendbaren Gesetzen und Vorschriften sowie den Regelungen der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) vor. Eine detaillierte Darstellung der Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch findet sich im Studienprotokoll unter Abschnitt 7.1.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu einem Behandlungsarm folgte einer computergenerierten Zufallssequenz über ein Interactive Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:1:1 (Placebo : Galcanezumab 120 mg/Monat : Galcanezumab 240 mg/Monat). Patienten wurden nach Region und Migränehäufigkeit zu Studienbeginn (< 8 vs. ≥ 8 Migränekopfschmerztagen/Monat) stratifiziert. Die 3 Regionen in der Studie umfassten Nordamerika, Europa und andere.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Verwendung der IWRS, um jedem Patienten die Prüfmedikation doppelverblindet zuzuteilen. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Nummer, welche auf der Verpackung der Prüfmedikation aufgedruckt war, durch das Studienpersonal des Prüfzentrums in das IWRS bestätigt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten alle Patienten 2 Injektionen zu den entsprechenden Applikationszeitpunkten. Falls nur eine Injektion mit Galcanezumab vorgesehen war, wurde zusätzlich eine Injektion mit Placebo verabreicht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte durch ein IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten: verblindet b) Behandler: verblindet c) Endpunkterheber: verblindet Verblindung erfolgte mittels IWRS. Das DMC und das damit assoziierte Statistical Analysis Center (SAC) hatten während der Studie Zugang zu den unverblindeten Daten (siehe Item 7b).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo war äußerlich nicht von Galcanezumab zu unterscheiden und wurde in typgleichen Spritzen verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Behandlungseffekte wurden basierend auf einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,025 (zweiseitigem Signifikanzlevel von 0,05) für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen erfasst. Unterschiede der Least Square Means (LS Means) werden mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt. • Für Veränderungen kontinuierlicher Variablen mit Messwiederholungen im Vergleich zu Baseline erfolgte die Analyse mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures; MMRM) mit Termen für Behandlung, Region (nur bei Wirksamkeit), Monat, Interaktion von Behandlung mit Monat, Baseline-Wert und Interaktion von Baseline-Wert mit Monat. • Für andere kontinuierliche Variablen wurde die Veränderungen im Vergleich zu Baseline zum Last Observation Carried Forward (LOCF) Endpunkt mittels ANOVA oder ANCOVA mit Termen für Behandlung, Region (nur bei Wirksamkeit) und Baseline-Wert (nur bei ANCOVA) analysiert und statistische Vergleiche mittels Typ-III Sum-of-squares für LS Means durchgeführt. • Analyse binärer Variablen mit Messwiederholungen erfolgten mittels Generalized Linear Mixed Model mit SAS PROC GLIMMIX (als Pseudo-Likelihood-Based Mixed Effects Repeated Measures Analysis) und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Termen für Behandlung, Monat, Interaktion von Behandlung mit Monat und Baseline-Wert. - Für kategoriale Wirksamkeitsvariablen ohne Messwiederholungen wurden Vergleiche zwischen Behandlungsarmen mittels logistischer Regression zur Adjustierung von Covariaten (post-baseline Vergleiche zur Wirksamkeit) oder mittels exaktem Test nach Fisher (Vergleich von Baseline-Werten und Sicherheitsvariablen) durchgeführt. Terme der logistischen Regression waren Behandlung, Region und Baseline-Wert. - Ausgleich für Multiplizität erfolgte für den primären und die wesentlichen sekundären Endpunkte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für den primären Endpunkt waren gemäß statistischem Analyseplan Auswertungen für folgende Subgruppen vorgesehen: - Geschlecht (weiblich vs. männlich). - Ethnische Zugehörigkeit (amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner vs. weiß vs. andere). - Ethnizität (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch). - Geografische Region (Nordamerika, Europa, andere). - Monatliche Migränekopfschmerzstage (< 8 vs. ≥ 8) zu Baseline. - Status der Behandlungsresistenz zu Baseline d.h. fehlendes Ansprechen auf 2 oder mehr prophylaktische Behandlungen (ja vs. nein) - Auftreten von Aura zu Baseline (ja vs. nein). Sensitivitäts- und post-hoc Analysen - Sensitivitätsanalyse zum Umgang mit fehlenden Daten für den primären Endpunkt unter Anwendung der Delta-Methode. - Sensitivitätsanalyse zur Annahme der Normalverteilung für den primären Endpunkt unter Verwendung des negativen binomialen Modells sowie Studentized Residuals. - Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt unter Verwendung veränderter

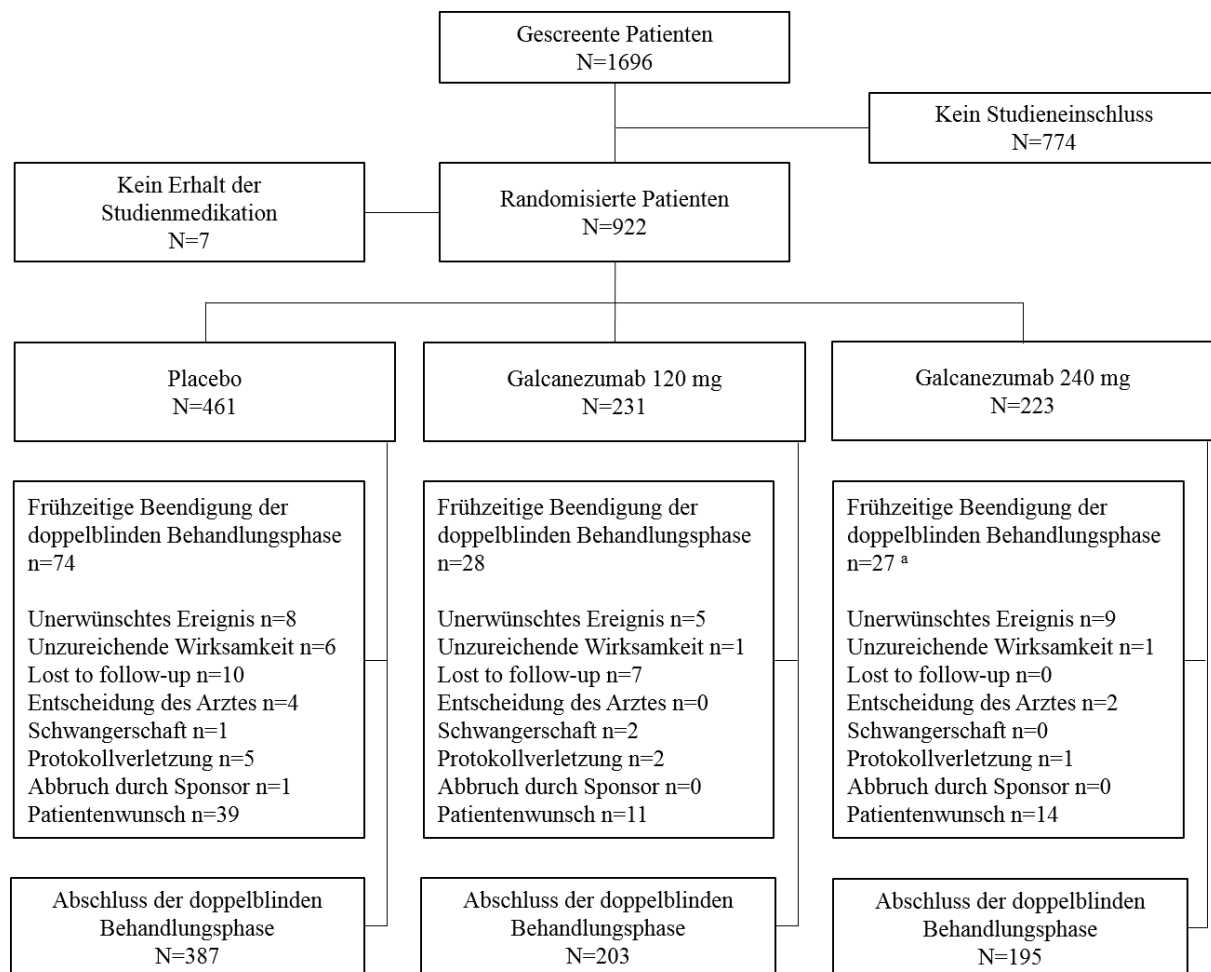
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kriterien zur Definition der Migräne (Hinzunahme des Kriteriums C). Post-hoc-Analysen nach Entblindung: • Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt unter Ausschluss von Patienten mit wichtigen Protokollabweichungen, welche die Ein- und Ausschlusskriterien betreffen. • Sensitivitätsanalyse (zusammenfassende Tabelle) für UE im Zusammenhang mit Reaktionen an der Injektionsstelle mit 5 zusätzlichen Patienten. • Post-hoc Responderanalyse für den PGI-S Score.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Intention-To-Treat (ITT) Population der doppelblinden Behandlungsperiode a) Gesamt: 922 Patienten b) Gesamt: 915 Patienten Galcanzumab 120 mg: N = 231 Galcanzumab 240 mg: N = 223 Placebo: N = 461 c) Gesamt: 915 Patienten Galcanzumab 120 mg: N = 231 Galcanzumab 240 mg: N = 223 Placebo: N = 461
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden 7 randomisierte Patienten von der ITT Population ausgeschlossen, da diese keine Studienmedikation erhalten haben. Abbruchgründe während der doppelblinden Behandlungsperiode (ITT Population): <u>Galcanzumab 120 mg (n = 28):</u> Unerwünschtes Ereignis n = 5 Unzureichende Wirksamkeit n = 1 Lost to follow-up n = 7 Entscheidung des Arztes n = 0 Schwangerschaft n = 2 Protokollverletzung n = 2 Abbruch durch Sponsor = 0 Patientenwunsch n = 11 <u>Galcanzumab 240 mg (n = 27):</u> Unerwünschtes Ereignis n = 9 Unzureichende Wirksamkeit n = 1 Lost to follow-up n = 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Entscheidung des Arztes n = 2 Schwangerschaft n = 0 Protokollverletzung n = 1 Abbruch durch Sponsor = 0 Patientenwunsch n = 14 <u>Placebo (n = 74):</u> Unerwünschtes Ereignis n = 8 Unzureichende Wirksamkeit n = 6 Lost to follow-up n = 10 Entscheidung des Arztes n = 4 Schwangerschaft n = 1 Protokollverletzung n = 5 Abbruch durch Sponsor = 1 Patientenwunsch n = 39
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Einschluss des ersten Patienten: 29. Januar 2016. • Abschluss der doppelblinden Behandlungsperiode des letzten Patienten (letzte Visite): 29. März 2017. • Datenbankschluss für 6-monatige doppelblinde Behandlungsperiode: 05. Mai 2017. • Follow-up noch laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch laufend.
a: nach CONSORT 2010, ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ANOVA: Analysis of Variance (Varianzanalyse); CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DMC: Data Monitoring Committee; EKG: Elektrokardiogramm; ePRO: electronic Patient-Reported Outcomes; GCP: Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis); ICHD: International Classification of Headache Disorders; IHS: International Headache Society (Internationale Kopfschmerzgesellschaft); ITT: Intention-To-Treat; IWRS: Interactive Web Response System; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; MIDAS: Migraine Disability Assessment; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SAC: Statistical Analysis Center; SAP: Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan); UE: unerwünschtes Ereignis; v: Version.		

Tabelle 4-141 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der EVOLVE-2 Studie

	Baseline	Doppelblinde Behandlungsperiode									
Visiten No.	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tage seit der letzten Visite		30-45 ^a	14 ± 1	16 ± 3	30 ± 2	30 ± 2	30 ± 2	15 ± 2	15 ± 2	15 ± 2	15 ± 2
Studienmonat		0	0,5	1	2	3	4	4,5	5	5,5	6
Studien-medikation		X		X	X	X	X		X		
Tägliche ePRO Diary Einträge	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MSQ Version 2.1		X		X	X	X	X		X		X
Non-Migraine Chronic Pain Assessment ^b		X				X					X
PGI-S		X		X	X	X	X		X		X
PGI-I				X	X	X	X		X		X
UE	X	X	X	X	X	X	X		X		X
ePRO: electronic Patient-Reported Outcomes; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; UE: unerwünschtes Ereignis. a: Die Periode zur Eignungsprüfung in der prospektiven Baseline-Phase erstreckte sich über 30 bis 40 Tage. Bis zum Termin der Visite 3 waren über die 40 Tage hinaus bis zu 5 weitere Tage erlaubt, die jedoch nicht in die Eignungsprüfung mit eingingen. b: Fragebogen zur Erfassung anderer chronischer Schmerzzustände.											

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



a: Für einen Patienten des GMB 240 mg-Arms wurde kein Abbruchgrund erfasst, da der Data Cutoff vor dem fraglichen Studienabbruch erfolgte. Bei dem Abbruchgrund handelt es sich um Lost to follow-up.

Abbildung 4-26: Patientenfluss in der EVOLVE-2 Studie

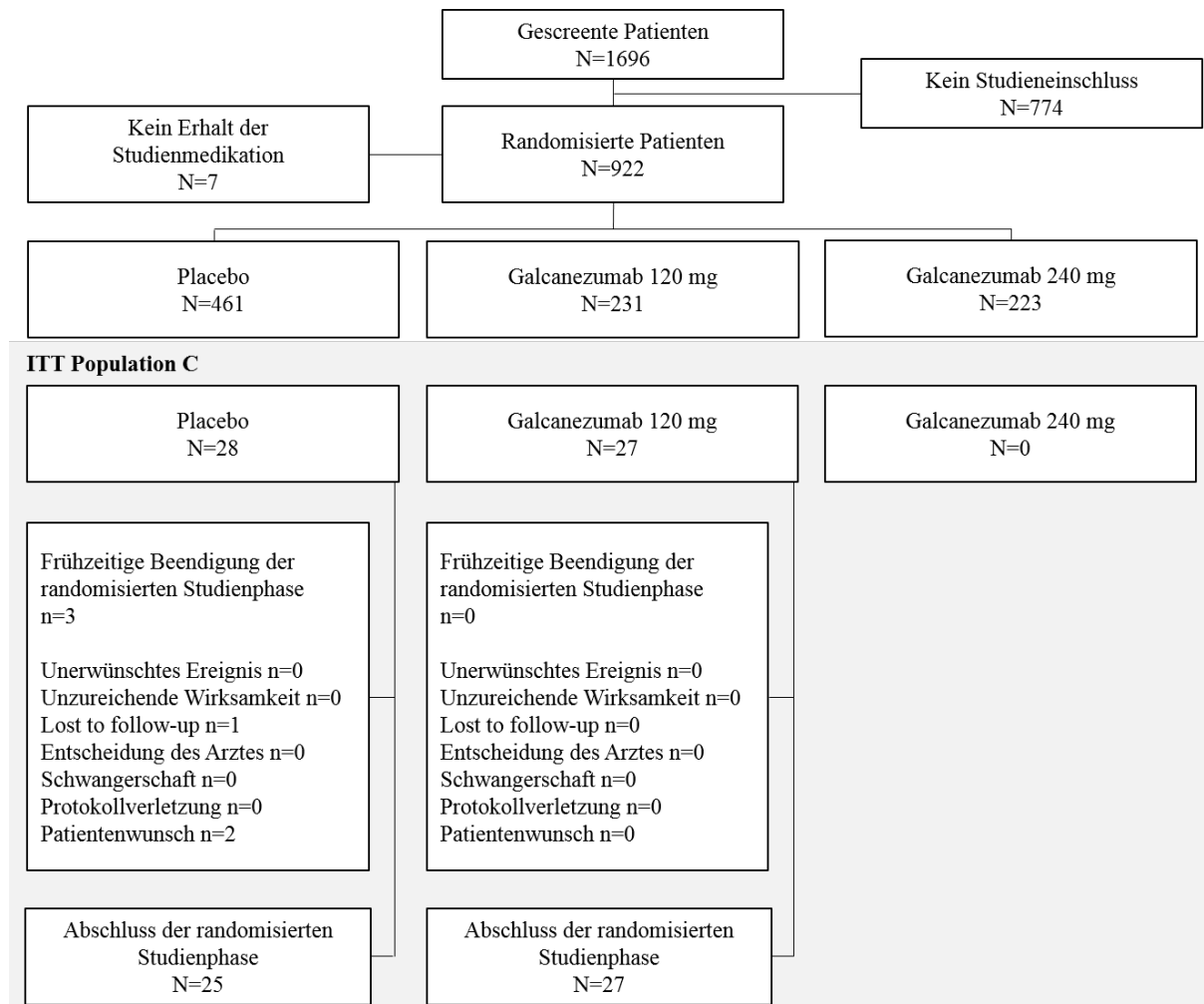


Abbildung 4-27: Patientenfluss in der EVOLVE-2 Studie bezogen auf die ITT Population C

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für REGAIN Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Prüfung der Überlegenheit von Galcanezumab (120 oder 240 mg/Monat; mindestens eine Gabe) gegenüber Placebo in der Migräne-Prophylaxe bei Patienten mit chronischer Migräne.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-3 Studie. Randomisierte Zuteilung auf die Behandlungsarme im Verhältnis 2:1:1 (Placebo : Galcanezumab 120 mg/Monat : Galcanezumab 240 mg/Monat) Aufteilung der Studie in 5 Perioden: • Periode 1: Screening-Phase (3 bis 45 Tage), Visite 1. • Periode 2: Prospektive Baseline-Phase zur Überprüfung der Eignung der Patienten (30 bis 40 Tage), Visite 2. • Periode 3: Doppelblinde Behandlungsperiode (3 Monate), Visite 3 bis 6. • Periode 4 (optional): open-label Extension (9 Monate), Visite 7 bis 15. • Periode 5: Post-Treatment Follow-up (4 Monate), Visite 16 bis 18.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Für das Studienprotokoll liegen 1 Amendment (Amendment (a)) und 4 Addenda (sowie 3 weitere, Addendum 3, 5 und 6, die nicht in Kraft traten) vor. Für den Statistical Analysis Plan (SAP) wurden 3 Amendments durchgeführt. Die Hauptinhalte des Studienprotokoll-Amendments (a) vom 22. Januar 2016 (Genehmigung nach 1. Visite des 1. Patienten) waren wie folgt: • Ausschluss von Patienten mit Schlaganfall in der Vorgeschichte. • Modifikation der Kriterien für den Abbruch der Studienbehandlung. • Aufnahme des Hinweises im Abschnitt 8.4.5, Safety Monitoring, dass neurologische Untersuchungen auf mögliche zerebrovaskuläre Ereignisse erfolgen sowie Anweisungen für ein geeignetes Follow-up. Der SAP unterlag vor Entblindung Änderungen am 13. September 2016

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Version 2), am 16. Januar 2017 (Version 3) und am 25. April 2017 (Version 4). Folgende wesentlichen Änderungen der statistischen Analysen wurden nach Genehmigung des SAP, Version 4 und Entblindung durchgeführt: • Post-hoc-Analysen (Sensitivitätsanalysen, Responderanalysen, Sicherheitsanalysen, siehe Item 12b). • Da das ePRO Diary nicht die Kategorie „Unzureichende Wirksamkeit“ als Grund für einen Studienabbruch beinhaltete, wurden Patienten, die die Studie aufgrund von unzureichender Wirksamkeit abbrachen, manuell durch eine medizinische Prüfung der Kommentare zu den Studienabbrüchen identifiziert. • Gepoolte Analyse der Anzahl wöchentlicher Migränekopfschmerztag für die Behandlungsarme Galcanezumab 120 mg und 240 mg im ersten Monat aufgrund gleicher Anfangsdosis. • Änderung des statistischen Modells für Responderanalysen für den Role Function-Restrictive Domain Score des Migräne-spezifischen Lebensqualitätsfragebogen, Version 2.1 (MSQ v2.1). • Änderung der Definition der Behandlungs-Compliance.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Haupteinschlusskriterien • Männlich oder weiblich. • Im Alter von 18 bis 65 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. • Diagnose einer chronischen Migräne gemäß der International Headache Society (IHS) International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3rd edition, beta guidelines (1.3) (ICHD-3 2013) mit Kopfschmerzen an 15 oder mehr Tagen im Monat, von denen mindestens 8 Tage die Eigenschaften von Migränekopfschmerzen aufweisen. • Auftreten der Migräne vor dem Alter von 50 Jahren. • Vor der Visite 1: Historie von mindestens einem kopfschmerzfreien Tag im Monat in den letzten 3 Monaten. • Von Visite 2 bis 3 (prospektive Baseline-Phase): Mindestens ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		kopfschmerzfreier Tag sowie eine Häufigkeit von 15 oder mehr Kopfschmerztagen im Monat, von denen mindestens 8 Tage die Eigenschaften von Migränekopfschmerzen aufweisen. • Von Visite 2 bis 3 (prospektive Baseline-Phase): 80% Compliance hinsichtlich des electronic Patient-Reported Outcomes Diary (ePRO Diary). Hauptausschlusskriterien • Aktueller Einschluss in eine andere klinische Studie oder Erhalt einer Studienmedikation in den letzten 30 Tagen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum der längere ist, oder innerhalb von 6 Monaten bei unbekannter Halbwertszeit. • Vorherige Behandlung mit Galcanezumab oder einem anderen Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Antikörper. • Behandlung mit einem therapeutischen Antikörper (oder anderem CGRP Antikörper) innerhalb der letzten 12 Monate oder der Bedarf einer solchen Behandlung. • Aktuelle Einnahme einer nicht erlaubten medikamentösen Migränekopfschmerzprophylaxe (erlaubt waren Topiramat oder Propranolol innerhalb von 30 Tagen vor Visite 2 oder Botulinum-Toxin A oder B, verabreicht im Kopf- oder Nackenbereich innerhalb von 4 Monaten vor Visite 2). • Patienten, die vor der Visite 2 für mindestens 2 Monate mit einer stabilen Topiramat- oder Propranolol-Dosis behandelt wurden, konnten diese Migräne-Prophylaxe während der Studie fortsetzen, sofern nur eine der beiden Behandlungen (Topiramat oder Propranolol) erfolgte und die Dosis während der doppelblinden Behandlungsperiode nicht geändert werden musste. • Fehlendes Ansprechen auf mindestens 3 Wirkstoffklassen prophylaktischer Migränebehandlungen der Evidenzstufe A oder B. Behandlungen mit Arzneimitteln der Evidenzstufe A oder B schließen diejenigen ein, die in Tabelle 1 der American Academy of Neurology's Evidence-based Guidelines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Update: Pharmacologic Treatment for Episodic Migraine Prevention in Adults [70] gelistet werden sowie Botulinum-Toxin A oder B. • Vorgeschichte täglicher Dauerkopfschmerzen, Cluster-Kopfschmerzen oder Migräne-Unterformen einschließlich hemiplegische Migräne (sporadisch oder familiär), ophthalmische Migräne und Migräne mit Hirnstamm-Aura (Migräne vom Basilaris-Typ gemäß IHS ICHD-3 beta) in der medizinischen Vorgeschichte. • Andere Kopfschmerzen, die sich von Migräne, Spannungskopfschmerz oder Kopfschmerzen aufgrund übermäßigem Medikamentengebrauch gemäß IHS ICHD-3 beta unterscheiden, innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung. • Einnahme von Opiaten oder Barbiturat-haltigen Schmerzmitteln > 3-mal pro Monat zur Behandlung von Schmerzen in mehr als 2 Monaten der letzten 6 Monate (Opiat-Einnahme in einer Notfallsituation konnte als Ausnahme gewertet werden). • Missbrauch/Abhängigkeit von Drogen oder Alkohol innerhalb eines Jahres vor Visite 1 oder aktueller Drogenmissbrauch oder Gebrauch von verordneten oder rezeptfreien Medikamenten, der auf einen Missbrauch/eine Abhängigkeit hinweist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Eli Lilly and Company. Diese Studie wird in 116 Zentren in 12 Ländern (Argentinien, Kanada, Tschechien, Deutschland, Israel, Italien, Mexiko, Niederlande, Spanien, Taiwan, Großbritannien, Vereinigte Staaten) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Galcanezumab 120 mg-Arm Anfangsdosis von 240 mg (gegeben als 2 subkutane Injektionen von jeweils 120 mg) zu Visite 3 (Monat 0), gefolgt von 120 mg als jeweils eine Injektion einmal im Monat zu Visite 5 und 6 (entsprechend Monat 1 und 2). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird bei Verabreichung von nur einer Galcanezumab-Injektion, zusätzlich eine Placebo-Injektion verabreicht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Galcanezumab 240 mg-Arm Galcanezumab 240 mg (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5 und 6 (entsprechend Monat 0 bis 2). Placebo-Arm Placebo (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5 und 6 (entsprechend Monat 0 bis 2). open-label Extension Nach der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsperiode schloss sich eine optionale 9-monatige offene Behandlung mit Galcanezumab einmal im Monat (Monat 3 bis 11, Visite 7 bis 15) an. Die Dosis betrug 240 mg zu Visite 7, 120 mg zu Visite 8 und 120 mg oder 240 mg, nach Entscheidung des Prüfarztes, zu den anschließenden Visiten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt - Mittlere Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage während der 3-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. Hauptsekundäre Endpunkte - Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage von mindestens 50% während der 3-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. - Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage von mindestens 75% während der 3-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. - Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage von 100% während der 3-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. - Mittlere Veränderung im Role Function-Restrictive Domain Score MSQ v2.1 zu Monat 3 ggü. Baseline. - Mittlere Veränderung der Anzahl an Migränekopfschmerztagen, die während der 3-monatigen Behandlungsperiode eine Medikation zur akuten Behandlung der Migräne oder des Kopfschmerzes erfordern, ggü. Baseline.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Mittlere Veränderung im Patient Global Impression of Severity (PGI-S) Score zu Monat 3 ggü. Baseline. Andere sekundäre Endpunkte • Mittlere Veränderung der Anzahl monatlicher Kopfschmerztagen während der 3-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung der Anzahl monatlicher mittelgradiger bis schwerer Kopfschmerztage während der 3-monatigen Behandlungsperiode. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 30% während der 3-monatigen Behandlungsperiode. • Kumulative Verteilung der monatlichen Ansprechraten der Migränekopfschmerztage während der 3-monatigen Behandlungsperiode. • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 50% ggü. Baseline (Kaplan-Meier-Analyse). • Der erste Monat, in dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der mittleren Veränderung der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage zeigt und für alle nachfolgenden Monate bis Monat 3 aufrechterhalten wird. • Der erste Monat, in dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 50% zeigt und für alle nachfolgenden Monate bis Monat 3 aufrechterhalten wird. • Anteil der Patienten, welche die 50% Ansprechkriterien über alle 3 Monate der Behandlungsperiode aufrechterhalten. • Mittlere Veränderung (während der 3-monatigen Behandlungsperiode) der folgenden monatlichen Untersuchungen: – Migränekopfschmerztage (gemäß ICHD). – Migräne-Attacken. – Migränekopfschmerzstunden. – Kopfschmerzstunden. – Schwere der verbleibenden Migräne.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Mittlere Selbsteinschätzung im Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) während der 3-monatigen Behandlungsperiode. • Mittlere Veränderung im Monat 3 ggü. Baseline in den folgenden Untersuchungen: – Migraine Disability Assessment (MIDAS), Gesamtscore und individuelle Items. – Gesamtscore sowie Role Function-Preventive und Emotional Function Domain Scores des MSQ v2.1. – HCRU. • Analyse von: – Unerwünschten Ereignissen (UE), die unter Therapie auftreten. – Abbruchraten. – Vitalzeichen und Gewicht. – EKG. – Laboruntersuchungen. – Andere Sicherheitsparameter, einschließlich Suizidalität mittels der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). • Während der gesamten Studie: – Entwicklung und Auswirkungen von Antikörpern gegen das Medikament und neutralisierende Antikörper gegen Galcanezumab. • Serumkonzentrationen von Galcanezumab. • Plasmakonzentrationen von CGRP. • Während der Studienperiode 4: – Mittlere Veränderung aller kontinuierlichen Variablen der Wirksamkeit, Sicherheit und funktioneller Ergebnisse, die in der doppelblinden Behandlungsperiode erfasst werden. – Anteil der Patienten, welche während der open-label Extension für mindestens 6 der 9 Monate ein Ansprechen zeigen (für diejenigen Patienten, welche zuvor mit Galcanezumab behandelt wurden und welche die 50% Ansprechkriterien im Monat 3 der doppelblinden Behandlungsperiode erreichten). • Während der Studienperiode 5: – Veränderungen der Anzahl der monatlichen Migräne- und Kopfschmerztag bis zum Ende des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Post-Treatment Follow-up ggü. Baseline. – Zeit bis zum ersten Verlust des Ansprechens innerhalb der Patientengruppe, welche die 50% Ansprechkriterien in ihrem letzten Injektionsintervall erfüllten. – Zeit bis zum Beginn einer Behandlung zur Migräne-Prophylaxe. Tertiäre Endpunkte • Pharmakogenetik. • Beziehung zwischen CGRP-Konzentration zu Baseline und Wirksamkeit. • Mittlere Veränderung der mittleren Schwere des Schmerzes anderer chronischer Schmerzzustände zu Baseline. • Anteil an Patienten mit: – Verbesserung von mindestens 50% im MIDAS Gesamtscore. – Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens $\geq 17,14$. • Veränderung des Anteils der Migränekopfschmerzstage, die eine Medikation zur akuten Behandlung der Migränekopfschmerzen oder anderer Kopfschmerzen erfordern, ggü. Baseline. • Veränderung der Anzahl der Migränekopfschmerzstage ggü. Baseline mit: – Übelkeit und/oder Erbrechen. – Photophobie und Phonophobie. – Aura. – Von einer Aura zu unterscheidende prodromale Symptome.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufgrund fehlender geeigneter Schwellenwerte für die kategoriale Veränderung wurden die folgenden tertiären Endpunkte nicht ausgewertet (gemäß SAP Version 4): • Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 10,9. • Veränderung des Role Function-Preventive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 8,3. • Veränderung des Emotional Function Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 12,2. Folgender Endpunkt wurde aufgenommen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 17,14.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studienpopulationsgröße wurde basierend auf den nachstehenden Annahmen auf ein Minimum von 825 Patienten und ein Maximum von 1.140 Patienten geschätzt. - Unter Annahme einer Abbruchrate von ca. 15% und einer Effektgröße von 0,33 wurde zunächst eine minimale Fallzahl von 825 geschätzt, um mit einer Teststärke von über 90% einen Unterschied bei mindestens einer Galcanezumab Dosierung im Vergleich zu Placebo mittels zweiseitigem t-Test (Signifikanzlevel von 0,05, basierend auf Simulationen mittels Dunnett-Tests) zu detektieren. - Die maximale Fallzahl von 1.140 basiert auf der Annahme einer Abbruchrate von 15% und einer Effektgröße von 0,30 im letzten Monat der 3-monatigen Behandlungsperiode. Mit dieser Fallzahl kann schätzungsweise mit einer Teststärke von ca. 95% ein Unterschied bei mindestens einer Galcanezumab Dosierung im Vergleich zu Placebo mittels einseitigem t-Test (Signifikanzlevel von 0,025) detektiert werden. - Eine geplante weitere Schätzung basierend auf der Interimsanalyse wurde nicht durchgeführt, da die Studienpopulation zum geplanten Zeitpunkt das geschätzte Maximum überschritten hätte. Die Studienpopulationsgröße wurde somit auf das geplante Maximum von 1.140 Patienten gesetzt und im Verhältnis 2:1:1 in die Studienarme Placebo, Galcanezumab 120 mg und Galcanezumab 240 mg randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es fanden 2 Interimsanalysen statt: die erste Interimsanalyse wurde für die initiale Sicherheitsüberprüfung und Prüfung der klinischen Rechtfertigung (Futility) durch ein externes Data Monitoring Committee (DMC) durchgeführt; die zweite Interimsanalyse beinhaltete die finale Analyse des primären Endpunkts und weiterer wichtiger Wirksamkeitsendpunkte nachdem alle randomisierten Patienten die Möglichkeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hatten, die 3-monatige doppelblinde Behandlungsperiode zu beenden. Der Prüfarzt oder Lilly behielten sich eine vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme von Patienten vor. Lilly behielt sich einen Abbruch der Studie aus medizinischen Gründen, Sicherheitsgründen, zulassungstechnischen Gründen oder sonstigen Gründen im Einklang mit anwendbaren Gesetzen und Vorschriften sowie den Regelungen der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) vor. Eine detaillierte Darstellung der Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch findet sich im Studienprotokoll unter Abschnitt 7.1.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu einem Behandlungsarm folgte einer computergenerierten Zufallssequenz über ein Interactive Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:1:1 (Placebo : Galcanezumab 120 mg/Monat : Galcanezumab 240 mg/Monat). Patienten wurden nach Land, Medikamenten-Übergebrauch (ja v. nein) und Begleitbehandlung mit Medikamenten zur Migräne-Prophylaxe (ja v. nein) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Verwendung der IWRS, um jedem Patienten die Prüfmedikation doppelverblindet zuzuteilen. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Nummer, welche auf der Verpackung der Prüfmedikation aufgedruckt war, durch das Studienpersonal des Prüfzentrums in das IWRS bestätigt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten alle Patienten 2 Injektionen zu den entsprechenden Applikationszeitpunkten. Falls nur eine Injektion mit Galcanezumab vorgesehen war, wurde zusätzlich eine Injektion mit Placebo verabreicht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte durch ein IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten: verblindet b) Behandler: verblindet c) Endpunkterheber: verblindet Verblindung erfolgte mittels IWRS. Das DMC und das damit assoziierte Statistical

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysis Center (SAC) hatten während der Studie Zugang zu den unverblindeten Daten (siehe Item 7b).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo war äußerlich nicht von Galcanezumab zu unterscheiden und wurde in typgleichen Spritzen verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Behandlungseffekte wurden basierend auf einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,025 (zweiseitigem Signifikanzlevel von 0,05) für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen erfasst. Unterschiede der Least Square Means (LS Means) wurden mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt. • Für Veränderungen kontinuierlicher Variablen mit Messwiederholungen im Vergleich zu Baseline erfolgte die Analyse mittels einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures; MMRM) mit Termen für Behandlung, Land (nur bei Wirksamkeit), Monat, Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline, begleitende Prophylaxe, Interaktion von Behandlung mit Monat, Baseline-Wert und Interaktion von Baseline-Wert mit Monat. Zusätzlich wurde ein ANOVA- oder ANCOVA-Modell eingesetzt. • Für andere kontinuierliche Variablen wurde die Veränderungen im Vergleich zu Baseline zum Last Observation Carried Forward (LOCF) Endpunkt mittels ANOVA oder ANCOVA mit Termen für Behandlung, Land (nur bei Wirksamkeit), Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline, begleitende Prophylaxe und Baseline-Wert (nur bei ANCOVA) analysiert und statistische Vergleiche mittels Typ-III Sum-of-squares für LS Means durchgeführt. • Analyse binärer Variablen mit Messwiederholungen erfolgten mittels Generalized Linear Mixed Model mit SAS PROC GLIMMIX (als Pseudo-Likelihood-Based Mixed Effects Repeated Measures Analysis) und Termen für Behandlung, Monat, Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline, begleitende Prophylaxe, Interaktion von Behandlung mit Monat und Baseline-Wert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Für kategoriale Wirksamkeitsvariablen ohne Messwiederholungen wurden Vergleiche zwischen Behandlungsarmen mittels logistischer Regression zur Adjustierung von Covariaten mit den Termen Behandlung, Land, Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline, begleitende Prophylaxe und Baseline-Wert durchgeführt. Für andere kategoriale Variablen ohne Messwiederholungen erfolgte der Cochran-Mantel-Haenszel Test (kontrolliert für übermäßigen Medikamentengebrauch zu Baseline und begleitende Prophylaxe) oder der exakte Test nach Fisher (Vergleich von Baseline Messungen). - Ausgleich für Multiplizität erfolgte für den primären und die wesentlichen sekundären Endpunkte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für den primären Endpunkt waren gemäß statistischem Analyseplan Auswertungen für folgende Subgruppen vorgesehen: - Geschlecht (weiblich vs. männlich). - Ethnische Zugehörigkeit (amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner vs. weiß vs. andere). - Ethnizität (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch). - Geografische Region (Nordamerika, Europa, andere). - Status der Behandlungsresistenz d.h. fehlendes Ansprechen auf 2 oder mehr prophylaktische Behandlungen (ja vs. nein). - Auftreten von Aura zu Baseline (ja vs. nein). - Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline (ja vs. nein). - Begleitbehandlung mit Medikamenten zu Migräne-Prophylaxe (ja vs. nein). Zusätzlich erfolgte für UE, Vitalzeichen und Gewicht eine Auswertung für die Subgruppen: - Begleitbehandlung mit Medikamenten zu Migräne-Prophylaxe (ja vs. nein). - Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline (ja vs. nein).

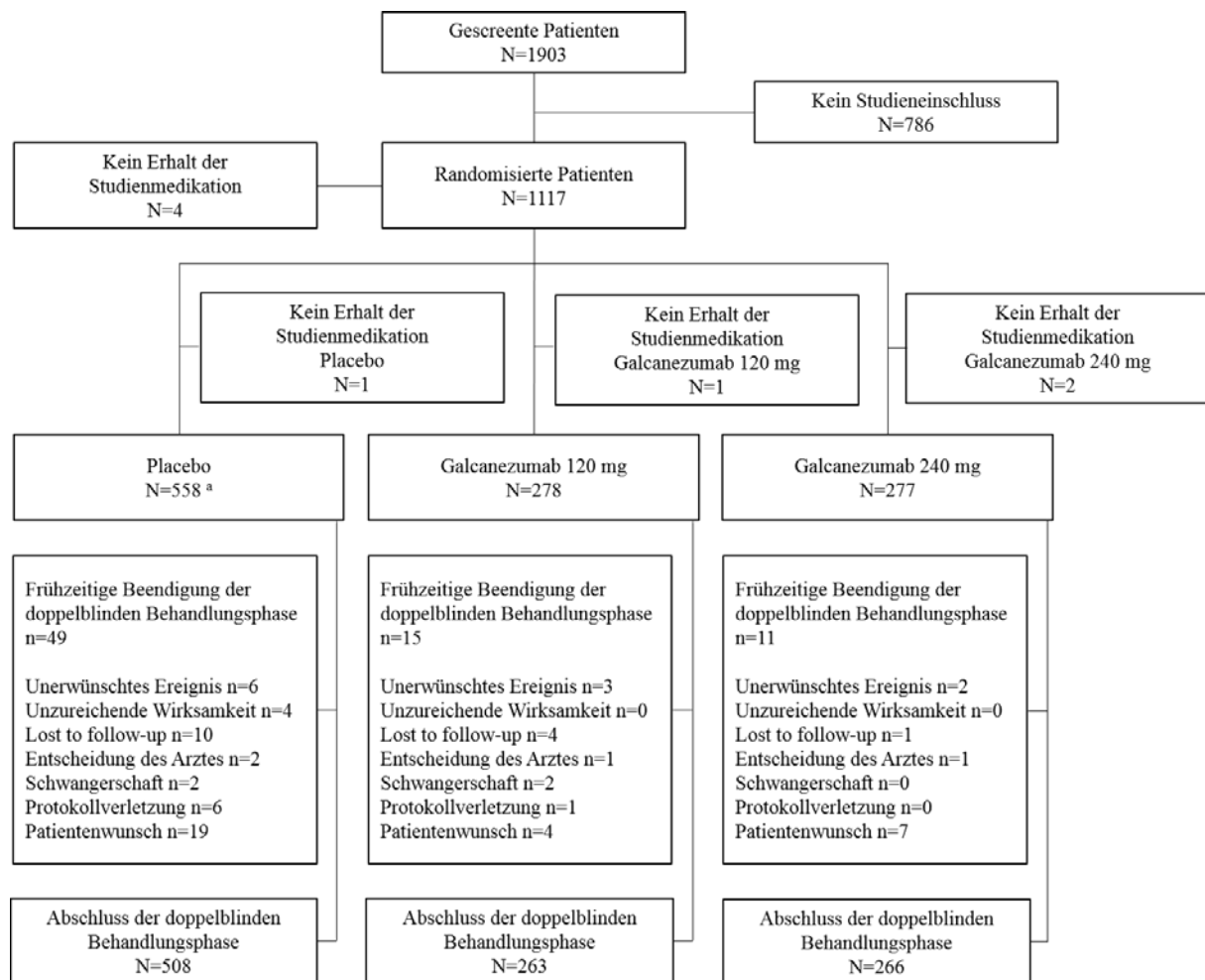
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Intention-To-Treat (ITT) Population der doppelblinden Behandlungsperiode a) Gesamt: 1.117 Patienten Galcanzumab 120 mg: N = 279 Galcanzumab 240 mg: N = 279 Placebo: N = 559 b) Gesamt: 1.113 Patienten Galcanzumab 120 mg: N = 278 Galcanzumab 240 mg: N = 277 Placebo: N = 558 c) Gesamt: 1.113 Patienten Galcanzumab 120 mg: N = 278 Galcanzumab 240 mg: N = 277 Placebo: N = 558
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden 4 randomisierte Patienten von der ITT Population ausgeschlossen, da diese keine Studienmedikation erhalten haben. Abbruchgründe während der doppelblinden Behandlungsperiode (ITT Population): <u>Galcanzumab 120 mg (n = 15):</u> Unerwünschtes Ereignis n = 3 Unzureichende Wirksamkeit n = 0 Lost to follow-up n = 4 Entscheidung des Arztes n = 1 Schwangerschaft n = 2 Protokollverletzung n = 1 Patientenwunsch n = 4 <u>Galcanzumab 240 mg (n = 11):</u> Unerwünschtes Ereignis n = 2 Unzureichende Wirksamkeit n = 0 Lost to follow-up n = 1 Entscheidung des Arztes n = 1 Schwangerschaft n = 0 Protokollverletzung n = 0 Patientenwunsch n = 7 <u>Placebo (n = 49):</u> Unerwünschtes Ereignis n = 6 Unzureichende Wirksamkeit n = 4 Lost to follow-up n = 10 Entscheidung des Arztes n = 2 Schwangerschaft n = 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokollverletzung n = 6 Patientenwunsch n = 19
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Einschluss des ersten Patienten: 12. Januar 2016. • Abschluss der doppelblinden Behandlungsperiode des letzten Patienten (letzte Visite): 16. März 2017. • Datenbankschluss für 3-monatige doppelblinde Behandlungsperiode: 5. Mai 2017. • Follow-up noch laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch laufend.
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ANOVA: Analysis of Variance (Varianzanalyse); CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DMC: Data Monitoring Committee; EKG: Elektrokardiogramm; ePRO: electronic Patient-Reported Outcomes; GCP: Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis); HCRU: Health Care Resource Utilization; ICHD: International Classification of Headache Disorders; IHS: International Headache Society; ITT: Intention-To-Treat; IWRS: Interactive Web Response System; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Square; MIDAS: Migraine Disability Assessment; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SAC: Statistical Analysis Center; SAP: Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan); UE: unerwünschtes Ereignis; v: Version. a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-143 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der REGAIN Studie

	Baseline	Doppelblinde Behandlungsperiode				
Visiten No.	2	3	4	5	6	7
Tage seit der letzten Visite		30-45 ^a	14 ± 1	16 ± 3	30 ± 2	30 ± 2
Studienmonat		0	0,5	1	2	3
Studienmedikation		X		X	X	X ^c
Tägliche ePRO Diary Einträge	X	X	X	X	X	X
MSQ Version 2.1		X		X	X	X
Non-Migraine Chronic Pain Assessment ^b		X				X
PGI-S		X		X	X	X
PGI-I				X	X	X
UE	X	X	X	X	X	X
ePRO: electronic Patient-Reported Outcomes; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; UE: unerwünschtes Ereignis. a: Die Periode zur Eignungsprüfung in der prospektiven Baseline-Phase erstreckte sich über 30 bis 40 Tage. Bis zum Termin der Visite 3 waren über die 40 Tage hinaus bis zu 5 weitere Tage erlaubt, die jedoch nicht in die Eignungsprüfung mit eingingen. b: Fragebogen zur Erfassung anderer chronischer Schmerzzustände. c: Patienten, die an der open-label Extensions-Phase teilnahmen, erhielten zu Monat 3 (Visite 7) eine weitere Injektion mit der Studienmedikation.						

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



a: Ein Patient im Placebo-Arm brach die Behandlung bereits während der doppelblinden Behandlungsperiode ab. Der Prüfarzt datierte den Behandlungsabbruch erst nach dem Data-Cutoff für die Auswertung zur frühzeitigen Beendigung der doppelblinden Behandlungsperiode, daher konnte der Patient für die Auswertung nicht berücksichtigt werden. Als Abbruchgrund wurde Patientenwunsch dokumentiert.

Abbildung 4-28: Patientenfluss in der REGAIN Studie

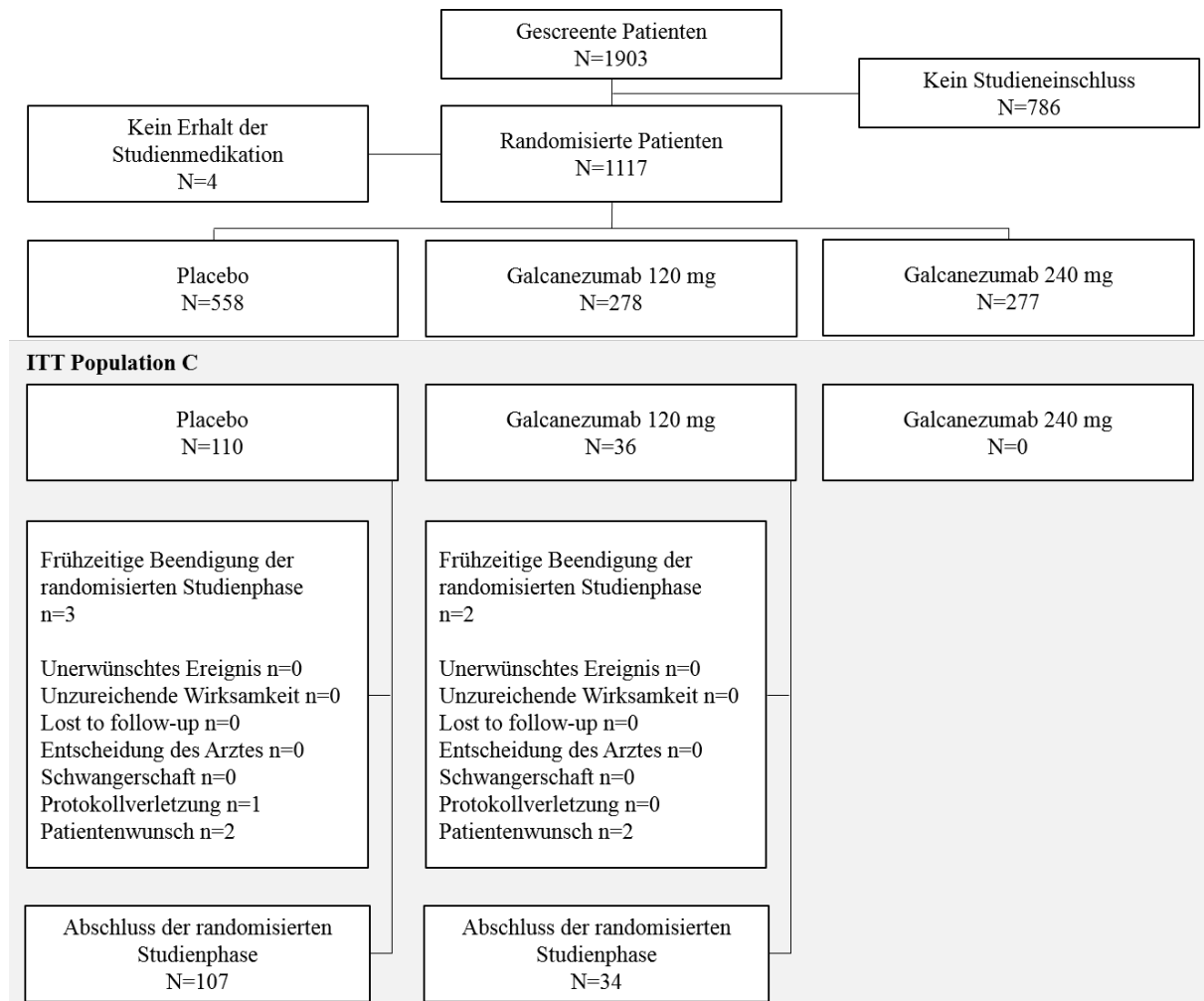


Abbildung 4-29: Patientenfluss in der REGAIN Studie bezogen auf die ITT Population C

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für EVOLVE-1 Studie

Studie: EVOLVE-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle ^a	Kürzel
Eli Lilly and Company. CGAG Clinical Study Report A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine – the EVOLVE-1 Study: Results from the Double-Blind Treatment Phase [13]	A
Eli Lilly and Company. Protocol I5Q-MC-CGAG A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine – the EVOLVE-1 Study [10]	B
Eli Lilly and Company. Post-hoc Analysen der CGAG Studie. 2018 [16]	C
Staufer et al. 2018 [57]	D
Rosen et al. 2018 [59]	E
Förderreuther et al. 2018 [58]	F
a: Der SAP ist in den CSR integriert und wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.	

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-F

Die Randomisierung erfolgte durch ein IWRS stratifiziert nach Region und Migränehäufigkeit zu Studienbeginn im Verhältnis 2:1:1.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-F

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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

A-F

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben 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:

Es handelt sich um eine adäquat randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-B

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-B

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-F

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-F

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerzstunden**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Akutmedikation**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit migräneassoziierten Begleitsymptomen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Aura**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit prodromalen Symptomen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Kopfschmerztagen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztagen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf dem Patient Global Impression – Severity Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf dem Patient Global Impression – Improvement Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte basierend auf dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte zur Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D, F

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-D, F

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für EVOLVE-2 Studie

Studie: EVOLVE-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle ^a	Kürzel
Eli Lilly and Company. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine – the EVOLVE-2 Study: Results from the Double-Blind Treatment Phase [14]	A
Eli Lilly and Company. Protocol I5Q-MC-CGAH(a) A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine – the EVOLVE-2 Study [11]	B
Eli Lilly and Company. Post-hoc Analysen der CGAH Studie. 2018 [17]	C
Skljarevski et al. 2018 [64]	D
Rosen et al. 2018 [59]	E
Förderreuther et al. 2018 [58]	F
a: Der SAP ist in den CSR integriert und wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.	

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-F

Die Randomisierung erfolgte durch ein IWRS stratifiziert nach Region und Migränehäufigkeit zu Studienbeginn im Verhältnis 2:1:1.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

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

A-F

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-F

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben 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:

Es handelt sich um eine adäquat randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-B

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-B

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-F

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-F

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerzstunden**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Akutmedikation**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit migräneassoziierten Begleitsymptomen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Aura**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit prodromalen Symptomen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Kopfschmerztagen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztagen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf dem Patient Global Impression – Severity Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf dem Patient Global Impression – Improvement Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte basierend auf dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte zur Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D, F

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-D, F

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für REGAIN Studie

Studie: REGAIN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle ^a	Kürzel
Eli Lilly and Company. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine – the REGAIN Study: Final Results from the Double-Blind Treatment Phase and Interim Results from the Open-Label Treatment Phase [15]	A
Eli Lilly and Company. Protocol I5Q-MC-CGAI(a) A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine – the REGAIN Study [12]	B
Eli Lilly and Company. Post-hoc Analysen der CGAI Studie, 2018 [18]	C
Detke et al. 2018 [69]	D
Förderreuther et al. 2018 [58]	E
a: Der SAP ist in den CSR integriert und wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.	

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-E

Die Randomisierung erfolgte durch ein IWRS stratifiziert nach Region und Migränehäufigkeit zu Studienbeginn im Verhältnis 2:1:1.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2.

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-E

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-E

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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:

Es handelt sich um eine adäquat randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-B

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-B

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-E

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-E

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerzstunden**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Akutmedikation**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit migräneassoziierten Begleitsymptomen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit Aura**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Migränekopfschmerztagen mit prodromalen Symptomen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.
In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen Kopfschmerztagen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztagen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf dem Patient Global Impression – Severity Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt basierend auf dem Patient Global Impression – Improvement Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte basierend auf dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-D

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkte zur Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-E

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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-E

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aus den Studienunterlagen gehen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, hervor. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

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

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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:

Anhang 4-G: Tabellen Anhang

In den folgenden SAS Output Tabellen wird der GMB 120 mg-Arm als LY120mg bezeichnet.

Anhang G-Tabelle 4-1: Ergebnisse für die Compliance für das ePRO Diary in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10)	LY120mg (N=7)
Baseline	Compliance	N with data	10
		Mean	99.7
		SD	1.05
		Min	97
		1st Q.	100.0
		Median	100.0
		3rd Q.	100.0
		Max	100
Month 1	Compliance	N with data	7
		Mean	98.6
		SD	2.58
		Min	94
		1st Q.	96.4
		Median	100.0
		3rd Q.	100.0
		Max	100
Month 2	Compliance	N with data	7
		Mean	96.3
		SD	5.17
		Min	85
		1st Q.	96.3
		Median	96.4
		3rd Q.	100.0
		Max	100
Month 3	Compliance	N with data	7
		Mean	96.3
		SD	5.17
		Min	85
		1st Q.	96.3
		Median	96.4
		3rd Q.	100.0
		Max	100

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

Month 4	Compliance	N with data	10	7
		Mean	91.5	95.2
		SD	22.25	5.33
		Min	29	88
		1st Q.	97.0	89.3
		Median	100.0	96.4
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
		N with data	9	7
		N missing	1	0
Month 5	Compliance	Mean	88.4	95.3
		SD	24.47	6.23
		Min	24	86
		1st Q.	92.9	88.5
		Median	96.4	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
		N with data	8	7
		N missing	2	0
		Mean	96.3	90.9
Month 6	Compliance	SD	6.79	9.11
		Min	80	75
		1st Q.	96.5	82.8
		Median	98.8	96.3
		3rd Q.	100.0	96.7
		Max	100	100
		N with data	8	7
		N missing	2	0
		Mean	79.2	92.8
		SD	33.80	15.13
AVERAGE_SPIII	Compliance	Min	9	59
		1st Q.	67.2	96.6
		Median	94.8	97.1
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
		N with data	10	7
		Mean	88.5	94.9

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

SD	18.92	6.27
Min	40	83
1st Q.	81.0	89.6
Median	98.5	98.3
3rd Q.	98.9	99.4
Max	99	99

Abbreviations: N = number of patients in population;
SD = standard deviation; Min = minimum; 1st Q. = 25% quantile; Median = 50% quantile; 3rd Q. = 75% quantile;
Max = maximum.

Kategoriale Auswertung der Compliance für das ePRO Diary in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	Nx	10 (100)	7 (100)
	<= 50	0	0
	>= 80	10 (100)	7 (100)
Month 1	Nx	10 (100)	7 (100)
	<= 50	0	0
	>= 80	8 (80.0)	7 (100)
Month 2	Nx	10 (100)	7 (100)
	<= 50	1 (10.0)	0
	>= 80	9 (90.0)	7 (100)
Month 3	Nx	10 (100)	7 (100)
	<= 50	1 (10.0)	0
	>= 80	9 (90.0)	7 (100)
Month 4	Nx	10 (100)	7 (100)
	<= 50	1 (10.0)	0
	>= 80	8 (80.0)	7 (100)

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

Month 5

Nx	10 (100)	7 (100)
<= 50	0	0
>= 80	8 (80.0)	6 (85.7)

Month 6

Nx	10 (100)	7 (100)
<= 50	2 (20.0)	0
>= 80	6 (60.0)	6 (85.7)

Abbreviations: N = number of patients in population;

Nx = number of patients with non-missing data, used as denominator; n = number of patients;

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

Anhang G-Tabelle 4-2: Ergebnisse für die Compliance für das ePRO Diary in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			Placebo (N=28)	LY120mg (N=27)
Baseline	Compliance	N with data	28	27
		Mean	99.8	99.0
		SD	0.87	3.90
		Min	97	80
		1st Q.	100.0	100.0
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
Month 1	Compliance	N with data	28	27
		Mean	97.1	98.0
		SD	8.39	6.06
		Min	68	72
		1st Q.	100.0	100.0
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
Month 2	Compliance	N with data	27	27
		N missing	1	0
		Mean	93.1	98.1
		SD	16.88	4.07
		Min	34	82
		1st Q.	96.4	96.8
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
Month 3	Compliance	N with data	24	27
		N missing	4	0
		Mean	96.7	98.8
		SD	9.21	2.53

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

Month 4	Compliance	Min	57	90
		1st Q.	100.0	100.0
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
		N with data	23	27
		N missing	5	0
		Mean	96.1	96.9
		SD	10.57	5.22
Month 5	Compliance	Min	61	82
		1st Q.	97.1	96.6
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
		N with data	23	26
		N missing	5	1
		Mean	97.5	94.9
		SD	5.52	10.81
Month 6	Compliance	Min	81	50
		1st Q.	96.9	93.8
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
		N with data	23	26
		N missing	5	1
		Mean	95.8	97.4
		SD	7.94	5.00
AVERAGE_SPIII	Compliance	Min	66	83
		1st Q.	93.3	97.1
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
		N with data	28	27
		Mean	93.1	97.4
		SD	12.56	4.05
		Min	50	83
		1st Q.	92.0	95.4
		Median	99.4	99.4

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

3rd Q.	100.0	100.0
Max	100	100

Abbreviations: N = number of patients in population;
SD = standard deviation; Min = minimum; 1st Q. = 25% quantile; Median = 50% quantile; 3rd Q. = 75% quantile;
Max = maximum.

Kategoriale Auswertung der Compliance für das ePRO Diary in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	Nx	28 (100)	27 (100)
	<= 50	0	0
	>= 80	28 (100)	27 (100)
Month 1	Nx	28 (100)	27 (100)
	<= 50	0	0
	>= 80	26 (92.9)	26 (96.3)
Month 2	Nx	28 (100)	27 (100)
	<= 50	2 (7.1)	0
	>= 80	24 (85.7)	27 (100)
Month 3	Nx	28 (100)	27 (100)
	<= 50	0	0
	>= 80	23 (82.1)	27 (100)
Month 4	Nx	28 (100)	27 (100)
	<= 50	0	0
	>= 80	21 (75.0)	27 (100)
Month 5	Nx	28 (100)	27 (100)
	<= 50	0	1 (3.7)

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

	>= 80	23 (82.1)	24 (88.9)
Month 6			
	Nx	28 (100)	27 (100)
	<= 50	0	0
	>= 80	22 (78.6)	26 (96.3)
Abbreviations: N = number of patients in population; Nx = number of patients with non-missing data, used as denominator; n = number of patients;			

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

Anhang G-Tabelle 4-3: Ergebnisse für die Compliance für das ePRO Diary in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			Placebo (N=38)	LY120mg (N=34)
Baseline	Compliance	N with data	38	34
		Mean	99.7	98.9
		SD	0.91	3.64
		Min	97	80
		1st Q.	100.0	100.0
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
Month 1	Compliance	N with data	38	34
		Mean	96.2	98.1
		SD	9.18	5.49
		Min	68	72
		1st Q.	100.0	100.0
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
Month 2	Compliance	N with data	37	34
		N missing	1	0
		Mean	93.0	97.8
		SD	16.42	4.29
		Min	34	82
		1st Q.	96.4	96.4
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
Month 3	Compliance	N with data	34	34
		N missing	4	0
		Mean	95.2	98.1
		SD	14.14	3.54

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

Month 4	Compliance	Min	29	88
		1st Q.	97.0	96.4
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
		N with data	32	34
		N missing	6	0
		Mean	94.0	96.6
		SD	15.69	5.39
Month 5	Compliance	Min	24	82
		1st Q.	96.4	92.9
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
		N with data	31	33
		N missing	7	1
		Mean	97.2	94.0
		SD	5.78	10.47
Month 6	Compliance	Min	80	50
		1st Q.	96.6	93.1
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
		N with data	31	33
		N missing	7	1
		Mean	91.5	96.4
		SD	19.18	8.14
AVERAGE_SPIII	Compliance	Min	9	59
		1st Q.	93.1	97.1
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
		N with data	38	34
		Mean	91.9	96.9
		SD	14.36	4.60
		Min	40	83
		1st Q.	89.6	95.4
		Median	98.9	98.8

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

3rd Q.	100.0	100.0
Max	100	100

Abbreviations: N = number of patients in population;
SD = standard deviation; Min = minimum; 1st Q. = 25% quantile; Median = 50% quantile; 3rd Q. = 75% quantile;
Max = maximum.

Kategoriale Auswertung der Compliance für das ePRO Diary in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline			
	Nx	38 (100)	34 (100)
	<= 50	0	0
	>= 80	38 (100)	34 (100)
Month 1			
	Nx	38 (100)	34 (100)
	<= 50	0	0
	>= 80	34 (89.5)	33 (97.1)
Month 2			
	Nx	38 (100)	34 (100)
	<= 50	3 (7.9)	0
	>= 80	33 (86.8)	34 (100)
Month 3			
	Nx	38 (100)	34 (100)
	<= 50	1 (2.6)	0
	>= 80	32 (84.2)	34 (100)
Month 4			
	Nx	38 (100)	34 (100)
	<= 50	1 (2.6)	0
	>= 80	29 (76.3)	34 (100)
Month 5			
	Nx	38 (100)	34 (100)
	<= 50	0	1 (2.9)

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

	>= 80	31 (81.6)	30 (88.2)
Month 6			
	Nx	38 (100)	34 (100)
	<= 50	2 (5.3)	0
	>= 80	28 (73.7)	32 (94.1)
Abbreviations: N = number of patients in population; Nx = number of patients with non-missing data, used as denominator; n = number of patients;			

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

Anhang G-Tabelle 4-4: Ergebnisse für die Compliance für das ePRO Diary in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			Placebo (N=110)	LY120mg (N=36)
Baseline	Compliance	N with data	110	36
		Mean	98.3	98.4
		SD	4.31	3.69
		Min	80	83
		1st Q.	100.0	98.3
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
Month 1	Compliance	N with data	110	36
		Mean	95.6	97.2
		SD	11.07	5.99
		Min	20	74
		1st Q.	96.7	98.4
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
Month 2	Compliance	N with data	107	36
		N missing	3	0
		Mean	95.5	94.2
		SD	9.41	8.42
		Min	41	73
		1st Q.	96.2	92.7
		Median	100.0	97.1
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
Month 3	Compliance	N with data	104	34
		N missing	6	2
		Mean	95.0	94.4
		SD	8.85	12.45

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

AVERAGE_SPIII	Compliance	Min	55	36
		1st Q.	93.1	94.3
		Median	100.0	100.0
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100
		N with data	110	36
		Mean	94.8	95.3
		SD	10.72	6.92
		Min	20	71
		1st Q.	95.3	92.6
		Median	98.9	98.9
		3rd Q.	100.0	100.0
		Max	100	100

Abbreviations: N = number of patients in population;
SD = standard deviation; Min = minimum; 1st Q. = 25% quantile; Median = 50% quantile; 3rd Q. = 75% quantile;
Max = maximum.

Kategoriale Auswertung der Compliance für das ePRO Diary in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)		LY120mg (N=36) n (%)	
Baseline	Nx	110	(100)	36	(100)
	<= 50	0		0	
	>= 80	110	(100)	36	(100)
Month 1	Nx	110	(100)	36	(100)
	<= 50	1	(0.9)	0	
	>= 80	103	(93.6)	35	(97.2)
Month 2	Nx	110	(100)	36	(100)
	<= 50	1	(0.9)	0	
	>= 80	100	(90.9)	32	(88.9)

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

Month 3					
	Nx	110	(100)	36	(100)
	<= 50	0		1	(2.8)
	>= 80	96	(87.3)	31	(86.1)
Abbreviations: N = number of patients in population;					
Nx = number of patients with non-missing data, used as denominator; n = number of patients;					

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

Anhang G-Tabelle 4-5: Art der in Deutschland zugelassenen Vortherapien (einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne und Valproinsäure entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K) zur Migräne-Prophylaxe nach Anzahl der Vortherapien in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

	Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)	Total (N=17) n (%)
Migraine Prevention			
Number of failures ^a: 2	7 (70.0)	6 (85.7)	13 (76.5)
Metoprolol	1 (10.0)	0	1 (5.9)
Propranolol	5 (50.0)	3 (42.9)	8 (47.1)
Topiramate	6 (60.0)	6 (85.7)	12 (70.6)
Amitriptyline	2 (20.0)	3 (42.9)	5 (29.4)
Number of failures ^a: 3	0	1 (14.3)	1 (5.9)
Propranolol	0	1 (14.3)	1 (5.9)
Topiramate	0	1 (14.3)	1 (5.9)
Botox A	0	1 (14.3)	1 (5.9)
Number of failures ^a: 4	3 (30.0)	0	3 (17.6)
Metoprolol	1 (10.0)	0	1 (5.9)
Propranolol	1 (10.0)	0	1 (5.9)
Valproate	2 (20.0)	0	2 (11.8)
Topiramate	3 (30.0)	0	3 (17.6)
Amitriptyline	3 (30.0)	0	3 (17.6)
Botox A	2 (20.0)	0	2 (11.8)

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

Abbreviations: N = number of patients in analysis population;
n = number of patients in specified category;
a: Treatment failure was defined as inadequate response, no response or toxicity.

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

Anhang G-Tabelle 4-6: Art der in Deutschland zugelassenen Vortherapien (einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne und Valproinsäure entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K) zur Migräne-Prophylaxe nach Anzahl der Vortherapien in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

	Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)	Total (N=55) n (%)
Migraine Prevention			
Number of failures ^a: 2	14 (50.0)	11 (40.7)	25 (45.5)
Metoprolol	2 (7.1)	1 (3.7)	3 (5.5)
Propranolol	4 (14.3)	4 (14.8)	8 (14.5)
Flunarizine	5 (17.9)	2 (7.4)	7 (12.7)
Topiramate	11 (39.3)	9 (33.3)	20 (36.4)
Amitriptyline	6 (21.4)	6 (22.2)	12 (21.8)
Number of failures ^a: 3	11 (39.3)	6 (22.2)	17 (30.9)
Metoprolol	6 (21.4)	1 (3.7)	7 (12.7)
Propranolol	4 (14.3)	4 (14.8)	8 (14.5)
Flunarizine	2 (7.1)	3 (11.1)	5 (9.1)
Valproate	4 (14.3)	2 (7.4)	6 (10.9)
Topiramate	11 (39.3)	5 (18.5)	16 (29.1)
Amitriptyline	3 (10.7)	3 (11.1)	6 (10.9)
Botox A	2 (7.1)	0	2 (3.6)
Number of failures ^a: 4	3 (10.7)	8 (29.6)	11 (20.0)
Metoprolol	0	2 (7.4)	2 (3.6)
Propranolol	3 (10.7)	5 (18.5)	8 (14.5)

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

Flunarizine	2 (7.1)	2 (7.4)	4 (7.3)
Valproate	1 (3.6)	6 (22.2)	7 (12.7)
Topiramate	2 (7.1)	8 (29.6)	10 (18.2)
Amitriptyline	3 (10.7)	8 (29.6)	11 (20.0)
Botox A	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (3.6)
Number of failures ^a : 5	0	2 (7.4)	2 (3.6)
Propranolol	0	2 (7.4)	2 (3.6)
Flunarizine	0	1 (3.7)	1 (1.8)
Valproate	0	1 (3.7)	1 (1.8)
Topiramate	0	2 (7.4)	2 (3.6)
Amitriptyline	0	2 (7.4)	2 (3.6)
Botox A	0	1 (3.7)	1 (1.8)

Abbreviations: N = number of patients in analysis population;
n = number of patients in specified category;
a: Treatment failure was defined as inadequate response, no response or toxicity.

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

Anhang G-Tabelle 4-7: Art der in Deutschland zugelassenen medikamentösen Vortherapien (einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne und Valproinsäure entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K) zur Migräne-Prophylaxe nach Anzahl der Vortherapien in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

	Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)	Total (N=72) n (%)
Migraine Prevention			
Number of failures ^a: 2	21 (55.3)	17 (50.0)	38 (52.8)
Metoprolol	3 (7.9)	1 (2.9)	4 (5.6)
Propranolol	9 (23.7)	7 (20.6)	16 (22.2)
Flunarizine	5 (13.2)	2 (5.9)	7 (9.7)
Topiramate	17 (44.7)	15 (44.1)	32 (44.4)
Amitriptyline	8 (21.1)	9 (26.5)	17 (23.6)
Number of failures ^a: 3	11 (28.9)	7 (20.6)	18 (25.0)
Metoprolol	6 (15.8)	1 (2.9)	7 (9.7)
Propranolol	4 (10.5)	5 (14.7)	9 (12.5)
Flunarizine	2 (5.3)	3 (8.8)	5 (6.9)
Valproate	4 (10.5)	2 (5.9)	6 (8.3)
Topiramate	11 (28.9)	6 (17.6)	17 (23.6)
Amitriptyline	3 (7.9)	3 (8.8)	6 (8.3)
Botox A	2 (5.3)	1 (2.9)	3 (4.2)
Number of failures ^a: 4	6 (15.8)	8 (23.5)	14 (19.4)
Metoprolol	1 (2.6)	2 (5.9)	3 (4.2)
Propranolol	4 (10.5)	5 (14.7)	9 (12.5)

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

Flunarizine	2 (5.3)	2 (5.9)	4 (5.6)
Valproate	3 (7.9)	6 (17.6)	9 (12.5)
Topiramate	5 (13.2)	8 (23.5)	13 (18.1)
Amitriptyline	6 (15.8)	8 (23.5)	14 (19.4)
Botox A	3 (7.9)	1 (2.9)	4 (5.6)
Number of failures ^a : 5	0	2 (5.9)	2 (2.8)
Propranolol	0	2 (5.9)	2 (2.8)
Flunarizine	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Valproate	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Topiramate	0	2 (5.9)	2 (2.8)
Amitriptyline	0	2 (5.9)	2 (2.8)
Botox A	0	1 (2.9)	1 (1.4)

Abbreviations: N = number of patients in analysis population;
n = number of patients in specified category;
a: Treatment failure was defined as inadequate response, no response or toxicity.

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

Anhang G-Tabelle 4-8: Art der in Deutschland zugelassenen Vortherapien (einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne und Valproinsäure entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K) zur Migräne-Prophylaxe (nach Anzahl der Vortherapien) in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

	Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Total (N=146) n (%)
Migraine Prevention			
Number of failures ^a: 2	48 (43.6)	16 (44.4)	64 (43.8)
Metoprolol	5 (4.5)	1 (2.8)	6 (4.1)
Propranolol	22 (20.0)	8 (22.2)	30 (20.5)
Flunarizine	4 (3.6)	2 (5.6)	6 (4.1)
Topiramate	42 (38.2)	9 (25.0)	51 (34.9)
Amitriptyline	23 (20.9)	12 (33.3)	35 (24.0)
Number of failures ^a: 3	38 (34.5)	14 (38.9)	52 (35.6)
Metoprolol	0	2 (5.6)	2 (1.4)
Propranolol	22 (20.0)	9 (25.0)	31 (21.2)
Flunarizine	6 (5.5)	3 (8.3)	9 (6.2)
Valproate	15 (13.6)	7 (19.4)	22 (15.1)
Topiramate	31 (28.2)	12 (33.3)	43 (29.5)
Amitriptyline	32 (29.1)	7 (19.4)	39 (26.7)
Botox A	7 (6.4)	2 (5.6)	9 (6.2)
Number of failures ^a: 4	22 (20.0)	5 (13.9)	27 (18.5)
Metoprolol	3 (2.7)	0	3 (2.1)
Propranolol	16 (14.5)	4 (11.1)	20 (13.7)

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

Flunarizine	10 (9.1)	4 (11.1)	14 (9.6)
Valproate	13 (11.8)	3 (8.3)	16 (11.0)
Topiramate	21 (19.1)	4 (11.1)	25 (17.1)
Amitriptyline	15 (13.6)	2 (5.6)	17 (11.6)
Botox A	9 (8.2)	3 (8.3)	12 (8.2)
Number of failures ^a : 5	2 (1.8)	1 (2.8)	3 (2.1)
Propranolol	2 (1.8)	1 (2.8)	3 (2.1)
Flunarizine	1 (0.9)	1 (2.8)	2 (1.4)
Valproate	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Topiramate	2 (1.8)	1 (2.8)	3 (2.1)
Amitriptyline	2 (1.8)	1 (2.8)	3 (2.1)
Botox A	2 (1.8)	1 (2.8)	3 (2.1)

Abbreviations: N = number of patients in analysis population;
n = number of patients in specified category;
a: Treatment failure was defined as inadequate response, no response or toxicity.

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

Anhang G-Tabelle 4-9: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	7.6	9.4
	SD	2.11	2.39
	Min	4	5
	1st Q.	7.0	8.0
	Median	7.1	10.0
	3rd Q.	10.0	11.4
	Max	10	12
Month 6	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	6.7	6.3
	SD	5.48	5.78
	Min	0	1
	1st Q.	2.9	1.0
	Median	6.0	5.4
	3rd Q.	10.4	12.4
	Max	18	15
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-10: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	9.1	9.0
	SD	2.95	3.08
	Min	4	4
	1st Q.	7.1	6.0
	Median	8.5	9.0
	3rd Q.	12.0	11.0
	Max	14	14
Month 6	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	8.1	4.8
	SD	5.08	6.17
	Min	2	0
	1st Q.	4.4	1.1
	Median	7.1	3.0
	3rd Q.	10.4	7.2
	Max	24	25
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-11: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	8.7	9.1
	SD	2.81	2.92
	Min	4	4
	1st Q.	7.0	7.0
	Median	8.0	9.0
	3rd Q.	11.0	11.0
	Max	14	14
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	7.7	5.1
	SD	5.15	6.04
	Min	0	0
	1st Q.	4.3	1.1
	Median	6.7	3.1
	3rd Q.	10.4	7.5
	Max	24	25
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-12: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	19.3	20.4
	SD	4.75	4.84
	Min	8	10
	1st Q.	15.5	16.0
	Median	19.0	21.0
	3rd Q.	22.8	23.9
	Max	29	29
Month 3	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	17.9	13.4
	SD	7.17	7.22
	Min	0	3
	1st Q.	12.4	8.0
	Median	18.8	10.5
	3rd Q.	22.8	19.6
	Max	30	28
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-13: $\geq 30\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		110 (100)	36 (100)			
RESP30	No	90 (81.8)	16 (44.4)			
	Yes	20 (18.2)	20 (55.6)			
	p-value *a			<.0001		
	RR (95% CI) *b			3.06(1.87, 5.00)		
	OR (95% CI) *c			5.63(2.49, 12.73)		
	ARD (95% CI) *d			0.37(0.20, 0.55)		
Month 2						
Nx		110 (100)	36 (100)			
RESP30	No	84 (76.4)	16 (44.4)			
	Yes	26 (23.6)	20 (55.6)			
	p-value *a			0.0003		
	RR (95% CI) *b			2.35(1.51, 3.67)		
	OR (95% CI) *c			4.04(1.83, 8.91)		
	ARD (95% CI) *d			0.32(0.14, 0.50)		
Month 3						
Nx		110 (100)	36 (100)			
RESP30	No	84 (76.4)	16 (44.4)			
	Yes	26 (23.6)	20 (55.6)			
	p-value *a			0.0003		
	RR (95% CI) *b			2.35(1.51, 3.67)		
	OR (95% CI) *c			4.04(1.83, 8.91)		
	ARD (95% CI) *d			0.32(0.14, 0.50)		

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison

*b - Relative risk (LY120mg/Placebo)

*c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)

*d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)

In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.

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

Anhang G-Tabelle 4-14: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels logistischer Regression in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Month 1 -						
		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-29.555			
	AIC		65.109			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0002
						0.2586
NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.						
Response Probability*a	Placebo	38	0.036	0.007	0.168	0.0002
Response Probability*a	LY120mg	34	0.578	0.404	0.734	0.3768
OR*c	LY120mg / Placebo		36.531	5.848	228.203	0.0002
RR*b	LY120mg / Placebo		16.006	3.056	83.832	0.0014
ARD	LY120mg - Placebo		0.542	0.360	0.723	<.0001
Month 2 -						
		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-35.517			
	AIC		77.034			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0003
						0.0202
Response Probability*a	Placebo	38	0.129	0.053	0.281	0.0002
Response Probability*a	LY120mg	34	0.621	0.433	0.779	0.2017
OR*c	LY120mg / Placebo		11.094	3.244	37.935	0.0002

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

RR*b	LY120mg / Placebo		4.822	1.978	11.754	0.0008
ARD	LY120mg - Placebo		0.493	0.283	0.702	<.0001
Month 3 -						
		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-36.774			
	AIC		79.548			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0002
						0.2733
Response Probability*a	Placebo	38	0.127	0.052	0.278	0.0002
Response Probability*a	LY120mg	34	0.620	0.444	0.769	0.1769
OR*c	LY120mg / Placebo		11.216	3.345	37.604	0.0002
RR*b	LY120mg / Placebo		4.885	1.999	11.938	0.0007
ARD	LY120mg - Placebo		0.493	0.293	0.693	<.0001
Month 4 -						
		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-39.504			
	AIC		85.007			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0007
						0.6499
Response Probability*a	Placebo	38	0.157	0.071	0.312	0.0003
Response Probability*a	LY120mg	34	0.589	0.416	0.742	0.3090
OR*c	LY120mg / Placebo		7.674	2.477	23.769	0.0006
RR*b	LY120mg / Placebo		3.746	1.678	8.365	0.0016
ARD	LY120mg - Placebo		0.431	0.226	0.637	<.0001

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

Month 5 -

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-39.283			
	AIC		84.567			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0013
						0.0729
Response Probability*a	Placebo	38	0.169	0.078	0.328	0.0005
Response Probability*a	LY120mg	34	0.590	0.412	0.748	0.3179
OR*c	LY120mg / Placebo		7.076	2.278	21.982	0.0010
RR*b	LY120mg / Placebo		3.491	1.593	7.653	0.0022
ARD	LY120mg - Placebo		0.421	0.208	0.634	0.0002

Month 6 -

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-41.605			
	AIC		89.209			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0006
						0.8178
Response Probability*a	Placebo	38	0.210	0.107	0.371	0.0014
Response Probability*a	LY120mg	34	0.647	0.473	0.790	0.0956
OR*c	LY120mg / Placebo		6.887	2.363	20.074	0.0006
RR*b	LY120mg / Placebo		3.077	1.565	6.052	0.0015
ARD	LY120mg - Placebo		0.437	0.227	0.647	<.0001

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval;

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

AIC = Akaike information criterion.

Note: Logistic regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.

Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.

*a = back-transformed logit(response probabilities); *b = back-transformed $\ln(RR)$; *c = back-transformed $\ln(OR)$.

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

Anhang G-Tabelle 4-15: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		110 (100)	36 (100)			
RESP50	No	103 (93.6)	21 (58.3)			
	Yes	7 (6.4)	15 (41.7)			
	p-value *a			<.0001		
	RR (95% CI) *b			6.55(2.90, 14.78)		
	OR (95% CI) *c			10.51(3.82, 28.93)		
	ARD (95% CI) *d			0.35(0.19, 0.52)		
Month 2						
Nx		110 (100)	36 (100)			
RESP50	No	99 (90.0)	20 (55.6)			
	Yes	11 (10.0)	16 (44.4)			
	p-value *a			<.0001		
	RR (95% CI) *b			4.44(2.28, 8.68)		
	OR (95% CI) *c			7.20(2.91, 17.81)		
	ARD (95% CI) *d			0.34(0.17, 0.52)		
Month 3						
Nx		110 (100)	36 (100)			
RESP50	No	95 (86.4)	22 (61.1)			
	Yes	15 (13.6)	14 (38.9)			
	p-value *a			0.0010		
	RR (95% CI) *b			2.85(1.53, 5.32)		
	OR (95% CI) *c			4.03(1.70, 9.56)		
	ARD (95% CI) *d			0.25(0.08, 0.42)		
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.						
*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison						
*b - Relative risk (LY120mg/Placebo)						
*c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)						
*d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)						
In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.						

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

Anhang G-Tabelle 4-16: $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels logistischer Regression in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Month 1 -						
		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-22.507			
	AIC		51.014			
Type III Analysis	Treatment					0.0280
	Study					0.9188
NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.						
Response Probability*a	Placebo	38	0.012	0.001	0.175	0.0029
Response Probability*a	LY120mg	34	0.251	0.132	0.424	0.0072
OR*c	LY120mg / Placebo		27.093	1.441	509.419	0.0281
RR*b	LY120mg / Placebo		20.544	1.180	357.668	0.0384
ARD	LY120mg - Placebo		0.239	0.087	0.390	0.0024
Month 2 -						
		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-31.224			
	AIC		68.448			
Type III Analysis	Treatment					0.0010
	Study					0.0720
NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.						
Response Probability*a	Placebo	38	0.053	0.014	0.180	<.0001

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

Response Probability*a	LY120mg	34	0.445	0.278	0.624	0.5454
OR*c	LY120mg / Placebo		14.239	3.174	63.879	0.0007
RR*b	LY120mg / Placebo		8.353	2.220	31.431	0.0021
ARD	LY120mg - Placebo		0.391	0.203	0.580	<.0001

Month 3 -

		n	Estimate	95% CI	p-value	
Model Fit	Log Likelihood		-29.172			
	AIC		64.345			
Type III Analysis	Treatment				0.0039	
	Study				0.4800	
NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.						
Response Probability*a	Placebo	38	0.037	0.007	0.169	0.0002
Response Probability*a	LY120mg	34	0.368	0.222	0.542	0.1331
OR*c	LY120mg / Placebo		15.200	2.514	91.892	0.0036
RR*b	LY120mg / Placebo		9.979	1.899	52.451	0.0073
ARD	LY120mg - Placebo		0.331	0.156	0.505	0.0003

Month 4 -

		n	Estimate	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood		-29.904		
	AIC		65.808		
Type III Analysis	Treatment				0.0025
	Study				0.9004
NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.					

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

Response Probability*a	Placebo	38	0.038	0.007	0.172	0.0002
Response Probability*a	LY120mg	34	0.399	0.248	0.571	0.2433
OR*c	LY120mg / Placebo		16.803	2.800	100.828	0.0025
RR*b	LY120mg / Placebo		10.503	2.024	54.487	0.0058
ARD	LY120mg - Placebo		0.361	0.184	0.538	0.0001

Month 5 -

		n	Estimate	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood		-32.097		
	AIC		70.193		
Type III Analysis	Treatment Study				0.0112
					0.3597
Response Probability*a	Placebo	38	0.076	0.024	0.217
Response Probability*a	LY120mg	34	0.349	0.206	0.526
OR*c	LY120mg / Placebo		6.548	1.601	26.776
RR*b	LY120mg / Placebo		4.612	1.369	15.531
ARD	LY120mg - Placebo		0.273	0.089	0.458

Month 6 -

		n	Estimate	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood		-32.262		
	AIC		70.524		
Type III Analysis	Treatment Study				0.0023
					0.2802

NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.

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

Response Probability* ^a	Placebo	38	0.061	0.017	0.195	<.0001
Response Probability* ^a	LY120mg	34	0.398	0.247	0.572	0.2452
OR* ^c	LY120mg / Placebo		10.258	2.324	45.272	0.0026
RR* ^b	LY120mg / Placebo		6.572	1.784	24.212	0.0053
ARD	LY120mg - Placebo		0.338	0.154	0.521	0.0005

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.

Note: Logistic regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.

Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.

*a = back-transformed logit(response probabilities); *b = back-transformed ln(RR); *c = back-transformed ln(OR).

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

Anhang G-Tabelle 4-17: $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo
Month 1				
Nx		110 (100)	36 (100)	
RESP75	No	107 (97.3)	33 (91.7)	
	Yes	3 (2.7)	3 (8.3)	
	p-value *a			0.1414
	RR (95% CI) *b			3.06(0.65, 14.47)
	OR (95% CI) *c			3.24(0.62, 16.84)
	ARD (95% CI) *d			0.06(-0.04, 0.15)
Month 2				
Nx		110 (100)	36 (100)	
RESP75	No	107 (97.3)	32 (88.9)	
	Yes	3 (2.7)	4 (11.1)	
	p-value *a			0.0410
	RR (95% CI) *b			4.07(0.96, 17.35)
	OR (95% CI) *c			4.46(0.95, 20.97)
	ARD (95% CI) *d			0.08(-0.02, 0.19)
Month 3				
Nx		110 (100)	36 (100)	
RESP75	No	108 (98.2)	33 (91.7)	
	Yes	2 (1.8)	3 (8.3)	
	p-value *a			0.0621
	RR (95% CI) *b			4.58(0.80, 26.35)
	OR (95% CI) *c			4.91(0.79, 30.64)
	ARD (95% CI) *d			0.07(-0.03, 0.16)

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison

*b - Relative risk (LY120mg/Placebo)

*c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)

*d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)

In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.

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

Anhang G-Tabelle 4-18: 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels logistischer Regression in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Month 1 -						
		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-14.712			
	AIC		35.423			
Type III Analysis	Treatment Study					0.1188
						0.8693
NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.						
Response Probability*a	Placebo	38	0.011	0.001	0.161	0.0025
Response Probability*a	LY120mg	34	0.105	0.038	0.262	0.0002
OR*c	LY120mg / Placebo		10.680	0.531	214.948	0.1201
RR*b	LY120mg / Placebo		9.662	0.511	182.535	0.1282
ARD	LY120mg - Placebo		0.094	-0.012	0.201	0.0819
Month 2 -						
		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-18.891			
	AIC		43.783			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0493
						0.2367
NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.						
Response Probability*a	Placebo	38	0.010	0.001	0.151	0.0022

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

Response Probability*a	LY120mg	34	0.171	0.072	0.355	0.0020
OR*c	LY120mg / Placebo		21.491	1.112	415.447	0.0426
RR*b	LY120mg / Placebo		17.980	0.986	327.983	0.0511
ARD	LY120mg - Placebo		0.162	0.023	0.300	0.0228

Month 3 -

		n	Estimate	95% CI	p-value	
Model Fit	Log Likelihood		-12.334			
	AIC		30.669			
Type III Analysis	Treatment				0.1715	
	Study				0.6744	
NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.						
Response Probability*a	Placebo	38	0.010	0.001	0.154	0.0023
Response Probability*a	LY120mg	34	0.076	0.022	0.227	0.0002
OR*c	LY120mg / Placebo		8.024	0.383	168.034	0.1764
RR*b	LY120mg / Placebo		7.493	0.379	148.186	0.1826
ARD	LY120mg - Placebo		0.065	-0.026	0.157	0.1563

Month 4 -

		n	Estimate	95% CI	p-value	
Model Fit	Log Likelihood		-23.725			
	AIC		53.451			
Type III Analysis	Treatment				0.0458	
	Study				0.8159	
NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.						

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

Response Probability*a	Placebo	38	0.036	0.007	0.165	0.0002
Response Probability*a	LY120mg	34	0.195	0.093	0.363	0.0015
OR*c	LY120mg / Placebo		6.500	1.029	41.052	0.0466
RR*b	LY120mg / Placebo		5.429	0.969	30.418	0.0542
ARD	LY120mg - Placebo		0.159	0.015	0.303	0.0310

Month 5 -

		n	Estimate	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood		-26.236		
	AIC		58.472		
Type III Analysis	Treatment				0.0197
	Study				0.9118

NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.

Response Probability*a	Placebo	38	0.037	0.007	0.168	0.0002
Response Probability*a	LY120mg	34	0.253	0.134	0.425	0.0073
OR*c	LY120mg / Placebo		8.869	1.440	54.611	0.0193
RR*b	LY120mg / Placebo		6.879	1.269	37.274	0.0259
ARD	LY120mg - Placebo		0.216	0.059	0.374	0.0078

Month 6 -

		n	Estimate	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood		-25.233		
	AIC		56.467		
Type III Analysis	Treatment				0.1368
	Study				0.8531

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

NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.

Response Probability*^a	Placebo	38	0.059	0.017	0.191	<.0001
Response Probability*^a	LY120mg	34	0.169	0.076	0.332	0.0007
OR*^c	LY120mg / Placebo		3.206	0.679	15.140	0.1389
RR*^b	LY120mg / Placebo		2.834	0.692	11.611	0.1451
ARD	LY120mg - Placebo		0.109	-0.033	0.251	0.1310

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.

Note: Logistic regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.

Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.

*^a = back-transformed logit(response probabilities); *^b = back-transformed ln(RR); *^c = back-transformed ln(OR).

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

Anhang G-Tabelle 4-19: 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztae zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=110) n (%)		LY120mg (N=36) n (%)		Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1								
Nx		110	(100)	36	(100)			
RESP100	No	110	(100)	36	(100)			
	Yes	0		0				
	RR (95% CI) *b						NA	
	OR (95% CI) *c						NA	
	ARD (95% CI) *d						NA	
Month 2								
Nx		110	(100)	36	(100)			
RESP100	No	110	(100)	36	(100)			
	Yes	0		0				
	RR (95% CI) *b						NA	
	OR (95% CI) *c						NA	
	ARD (95% CI) *d						NA	
Month 3								
Nx		110	(100)	36	(100)			
RESP100	No	109	(99.1)	36	(100)			
	Yes	1	(0.9)	0				
	p-value *a					0.5659		
	RR (95% CI) *b					1.00(	0.04,	24.02)
	OR (95% CI) *c					1.00(	0.04,	25.09)
	ARD (95% CI) *d					-0.01(	-0.03,	0.01)
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.								
*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison								
*b - Relative risk (LY120mg/Placebo)								
*c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)								
*d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)								
In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.								

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

Anhang G-Tabelle 4-20: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1048.19				
	AIC			2138.37				
Type III Analysis	Treatment							0.0002
	Study							0.5019
	Baseline value							0.0679
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.2074
	Timepoint							0.1862
	Treatment x Timepoint							0.1759
	Baseline value x Timepoint							0.3774
Month 1-6	LS Mean	Placebo	38	-0.31	0.779	-1.86	1.25	
	LS Mean	LY120mg	34	-4.11	0.865	-5.83	-2.38	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-3.80	0.971	-5.75	-1.86	0.0002
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.77	0.242	-1.24	-0.29	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, study, geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-21: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag^e gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1225.13			
	AIC			2462.26			
Type III Analysis	Treatment						<.0001
	Baseline value						0.1620
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.0744
	Baseline medication overuse						0.8052
	Concurrent prophylaxis use						0.1006
	Timepoint						0.3546
	Treatment x Timepoint						0.8409
	Baseline value x Timepoint						0.6187
Month 1-3	LS Mean	Placebo	109	-1.05	0.704	-2.44	0.34
	LS Mean	LY120mg	36	-6.75	1.001	-8.73	-4.77
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-5.71	1.002	-7.69	-3.72
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.81	0.197	-1.19	-0.42

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-22: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	55.2	67.7
	SD	36.05	64.23
	Min	13	14
	1st Q.	32.0	28.0
	Median	48.0	31.1
	3rd Q.	69.0	154.0
	Max	143	167
Month 6	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	44.9	34.1
	SD	34.08	51.47
	Min	0	2
	1st Q.	7.7	3.6
	Median	50.1	19.4
	3rd Q.	64.6	25.8
	Max	102	149
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-23: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	62.5	51.7
	SD	46.11	30.94
	Min	8	15
	1st Q.	27.0	29.0
	Median	50.0	44.0
	3rd Q.	79.5	65.0
	Max	172	145
Month 6	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	51.9	23.9
	SD	41.18	27.65
	Min	3	0
	1st Q.	21.2	3.2
	Median	40.1	15.0
	3rd Q.	71.8	39.1
	Max	159	109
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-24: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	60.6	55.0
	SD	43.34	39.34
	Min	8	14
	1st Q.	28.0	29.0
	Median	50.0	43.2
	3rd Q.	75.0	65.0
	Max	172	167
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	50.1	26.0
	SD	39.11	33.19
	Min	0	0
	1st Q.	18.2	3.6
	Median	43.0	16.1
	3rd Q.	64.6	25.8
	Max	159	149

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

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

Anhang G-Tabelle 4-25: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstunden zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	144.1	144.8
	SD	90.61	99.73
	Min	24	28
	1st Q.	78.9	85.5
	Median	116.0	115.8
	3rd Q.	184.0	172.5
	Max	486	468
Month 3	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	137.6	86.5
	SD	107.50	73.95
	Min	0	17
	1st Q.	60.0	35.9
	Median	121.3	58.4
	3rd Q.	185.8	111.8
	Max	707	319
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-26: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1907.27				
	AIC			3856.55				
Type III Analysis	Treatment							0.0003
	Study							0.4132
	Baseline value							<.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.9026
	Timepoint							0.0634
	Treatment x Timepoint							0.4538
	Baseline value x Timepoint							0.0010
Month 1-6	LS Mean	Placebo	38	0.33	5.744	-11.23	11.90	
	LS Mean	LY120mg	34	-27.25	6.450	-40.25	-14.25	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-27.58	7.024	-41.76	-13.40	0.0003
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.75	0.242	-1.22	-0.27	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, study, geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-27: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-2235.56			
	AIC			4483.12			
Type III Analysis	Treatment						<.0001
	Baseline value						<.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.5774
	Baseline medication overuse						0.2640
	Concurrent prophylaxis use						0.0270
	Timepoint						0.5620
	Treatment x Timepoint						0.4442
	Baseline value x Timepoint						0.5216
Month 1-3	LS Mean	Placebo	109	-3.06	7.554	-17.99	11.87
	LS Mean	LY120mg	36	-60.32	11.021	-82.10	-38.53
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-57.25	11.111	-79.23	-35.28
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.75	0.196	-1.13	-0.37

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-28: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	6.0	7.9
	SD	3.10	4.19
	Min	0	0
	1st Q.	5.0	5.0
	Median	7.0	9.0
	3rd Q.	8.0	11.4
	Max	10	12
Month 6	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	4.9	4.6
	SD	3.64	4.82
	Min	0	1
	1st Q.	1.9	1.0
	Median	5.1	1.8
	3rd Q.	6.0	7.5
	Max	10	14
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-29: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	7.1	7.8
	SD	3.52	3.69
	Min	0	2
	1st Q.	5.0	5.0
	Median	6.5	7.0
	3rd Q.	9.2	10.3
	Max	14	14
Month 6	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	6.2	4.1
	SD	4.10	5.20
	Min	0	0
	1st Q.	3.1	0
	Median	5.3	2.9
	3rd Q.	8.1	7.0
	Max	15	20
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-30: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	6.9	7.8
	SD	3.41	3.73
	Min	0	0
	1st Q.	5.0	5.0
	Median	7.0	8.0
	3rd Q.	8.5	10.3
	Max	14	14
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	5.9	4.2
	SD	3.98	5.06
	Min	0	0
	1st Q.	3.1	0.9
	Median	5.3	2.6
	3rd Q.	7.7	7.0
	Max	15	20
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-31: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	15.4	17.3
	SD	6.08	5.35
	Min	0	8
	1st Q.	11.0	13.3
	Median	16.0	17.0
	3rd Q.	20.0	21.5
	Max	28	28
Month 3	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	14.0	10.0
	SD	7.48	6.04
	Min	0	3
	1st Q.	8.1	5.4
	Median	12.8	9.1
	3rd Q.	18.4	12.9
	Max	30	27
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-32: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-999.94				
	AIC			2041.89				
Type III Analysis	Treatment							0.0005
	Study							0.2614
	Baseline value							<.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.1914
	Timepoint							0.0327
	Treatment x Timepoint							0.0834
	Baseline value x Timepoint							0.0775
Month 1-6	LS Mean	Placebo	38	-0.88	0.692	-2.26	0.50	
	LS Mean	LY120mg	34	-4.01	0.769	-5.55	-2.47	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-3.13	0.837	-4.81	-1.45	0.0005
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.71	0.241	-1.18	-0.24	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.
Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, study, geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-33: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1206.20				
	AIC			2424.41				
Type III Analysis	Treatment							<.0001
	Baseline value							0.0071
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.0783
	Baseline medication overuse							0.5484
	Concurrent prophylaxis use							0.2465
	Timepoint							0.5692
	Treatment x Timepoint							0.4119
	Baseline value x Timepoint							0.8592
Month 1-3	LS Mean	Placebo	109	-1.50	0.655	-2.79	-0.20	
	LS Mean	LY120mg	36	-7.22	0.918	-9.04	-5.41	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-5.72	0.912	-7.53	-3.92	<.0001
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.87	0.198	-1.26	-0.48	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-34: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	3.8	5.9
	SD	3.55	3.78
	Min	0	2
	1st Q.	0	3.0
	Median	4.0	4.0
	3rd Q.	6.0	10.0
	Max	10	11
Month 6	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	2.1	4.0
	SD	2.40	5.02
	Min	0	0
	1st Q.	0	0.9
	Median	1.6	2.1
	3rd Q.	4.5	5.3
	Max	7	15
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-35: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	3.6	3.3
	SD	3.75	3.11
	Min	0	0
	1st Q.	1.0	0
	Median	2.0	2.0
	3rd Q.	5.0	6.0
	Max	13	10
Month 6	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	2.7	1.2
	SD	3.47	2.15
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	1.1	0
	3rd Q.	4.4	1.7
	Max	13	10
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-36: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	3.6	3.8
	SD	3.65	3.38
	Min	0	0
	1st Q.	1.0	0.9
	Median	2.0	3.0
	3rd Q.	6.0	6.0
	Max	13	11
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	2.5	1.8
	SD	3.20	3.09
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	1.1	0.9
	3rd Q.	4.5	2.1
	Max	13	15
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-37: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	8.8	9.2
	SD	6.64	6.84
	Min	0	0
	1st Q.	3.0	4.0
	Median	8.9	8.1
	3rd Q.	14.0	13.3
	Max	26	27
Month 3	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	7.3	6.4
	SD	6.90	6.71
	Min	0	0
	1st Q.	1.1	1.1
	Median	5.7	4.9
	3rd Q.	12.4	9.6
	Max	28	25
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-38: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-884.82				
	AIC		1811.64				
Type III Analysis	Treatment						0.0172
	Study						0.1978
	Baseline value						<.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.7003
	Timepoint						0.2011
	Treatment x Timepoint						0.0582
	Baseline value x Timepoint						0.0402
Month 1-6	LS Mean	Placebo	38	-0.08	0.476	-1.03	0.87
	LS Mean	LY120mg	34	-1.54	0.530	-2.60	-0.48
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-1.46	0.593	-2.64	-0.27
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.48	0.237	-0.94	-0.01
Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, study, geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.							

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

Anhang G-Tabelle 4-39: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Übelkeit und/oder Erbrechen gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1172.12				
	AIC			2356.24				
Type III Analysis	Treatment							0.0119
	Baseline value							<.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.1383
	Baseline medication overuse							0.4048
	Concurrent prophylaxis use							0.8998
	Timepoint							0.1648
	Treatment x Timepoint							0.1801
	Baseline value x Timepoint							0.7819
Month 1-3	LS Mean	Placebo	109	-1.68	0.530	-2.73	-0.63	
	LS Mean	LY120mg	36	-3.66	0.772	-5.18	-2.13	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-1.98	0.777	-3.52	-0.44	0.0119
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.37	0.192	-0.75	0.01	
Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.								

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

Anhang G-Tabelle 4-40: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	4.6	7.9
	SD	3.34	3.21
	Min	0	3
	1st Q.	2.0	5.0
	Median	5.1	9.0
	3rd Q.	6.0	10.7
	Max	10	11
Month 6	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	3.6	4.4
	SD	3.41	5.64
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	3.7	1.8
	3rd Q.	5.8	7.5
	Max	10	15

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

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

Anhang G-Tabelle 4-41: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	6.0	5.5
	SD	4.70	4.39
	Min	0	0
	1st Q.	1.0	0
	Median	6.5	6.0
	3rd Q.	8.0	9.0
	Max	14	14
Month 6	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	4.9	2.9
	SD	4.99	5.48
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	3.3	0
	3rd Q.	7.6	4.1
	Max	17	25
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-42: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	5.6	6.0
	SD	4.39	4.25
	Min	0	0
	1st Q.	1.0	2.0
	Median	5.6	6.1
	3rd Q.	8.0	9.3
	Max	14	14
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	4.5	3.2
	SD	4.61	5.46
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	3.3	0.5
	3rd Q.	6.7	4.5
	Max	17	25

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

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

Anhang G-Tabelle 4-43: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	14.3	14.1
	SD	7.68	8.27
	Min	0	0
	1st Q.	9.0	7.0
	Median	15.0	15.0
	3rd Q.	20.0	20.5
	Max	28	29
Month 3	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	13.5	9.7
	SD	8.50	7.94
	Min	0	0
	1st Q.	5.6	4.1
	Median	14.5	7.5
	3rd Q.	19.6	13.8
	Max	30	28
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-44: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-981.28			
	AIC			2004.57			
Type III Analysis	Treatment						0.0117
	Study						0.8194
	Baseline value						0.0044
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.5406
	Timepoint						0.6064
	Treatment x Timepoint						0.2682
	Baseline value x Timepoint						0.9439
Month 1-6	LS Mean	Placebo	38	-0.19	0.630	-1.44	1.07
	LS Mean	LY120mg	34	-2.23	0.701	-3.63	-0.83
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-2.04	0.786	-3.61	-0.47
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.51	0.237	-0.97	-0.04

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.
Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, study, geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-45: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1228.02				
	AIC			2468.04				
Type III Analysis	Treatment							0.0002
	Baseline value							<.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.0661
	Baseline medication overuse							0.8658
	Concurrent prophylaxis use							0.4987
	Timepoint							0.2515
	Treatment x Timepoint							0.5477
	Baseline value x Timepoint							0.8584
Month 1-3	LS Mean	Placebo	109	-1.33	0.651	-2.61	-0.04	
	LS Mean	LY120mg	36	-4.97	0.943	-6.83	-3.10	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-3.64	0.943	-5.51	-1.78	0.0002
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.55	0.194	-0.93	-0.17	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-46: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline			
	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	2.2	0.3
	SD	3.61	0.76
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	0	0
	3rd Q.	6.0	0
	Max	9	2
Month 6			
	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	2.3	0
	SD	5.12	0
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	0	0
	3rd Q.	1.8	0
	Max	16	0
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-47: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	1.1	1.4
	SD	2.62	2.31
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	0	0
	3rd Q.	0	2.1
	Max	11	8
Month 6	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	0.6	0.9
	SD	3.02	3.22
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	0	0
	3rd Q.	0	0
	Max	16	16
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-48: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	1.4	1.1
	SD	2.90	2.12
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	0	0
	3rd Q.	0	2.0
	Max	11	8
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	1.0	0.7
	SD	3.70	2.88
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	0	0
	3rd Q.	0	0
	Max	16	16
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-49: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Aura zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	2.8	4.5
	SD	4.75	8.02
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	0	0
	3rd Q.	4.0	6.3
	Max	22	29
Month 3	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	2.2	2.6
	SD	5.03	5.28
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	0	0
	3rd Q.	1.1	1.6
	Max	20	21
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-50: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-675.08			
	AIC			1392.15			
Type III Analysis	Treatment						0.4734
	Study						0.9450
	Baseline value						0.9541
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.4172
	Timepoint						0.7542
	Treatment x Timepoint						0.6293
	Baseline value x Timepoint						0.0005
Month 1-6	LS Mean	Placebo	38	-0.00	0.498	-1.01	1.01
	LS Mean	LY120mg	34	-0.49	0.534	-1.58	0.59
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-0.49	0.678	-1.88	0.89
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.16	0.234	-0.62	0.30

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.
Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, study, geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-51: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Aura gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-980.45			
	AIC			1972.91			
Type III Analysis	Treatment						0.1316
	Baseline value						<.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.5217
	Baseline medication overuse						0.3414
	Concurrent prophylaxis use						0.7387
	Timepoint						0.9778
	Treatment x Timepoint						0.2230
	Baseline value x Timepoint						0.8395
Month 1-3	LS Mean	Placebo	109	-0.71	0.359	-1.42	0.00
	LS Mean	LY120mg	36	-1.54	0.534	-2.60	-0.49
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-0.84	0.551	-1.93	0.25
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.23	0.192	-0.61	0.15

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-52: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	2.4	2.7
	SD	2.71	3.30
	Min	0	0
	1st Q.	0	1.0
	Median	2.0	1.0
	3rd Q.	5.0	7.0
	Max	7	8
Month 6	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	2.3	1.5
	SD	3.70	2.69
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	0	0.9
	3rd Q.	4.6	1.1
	Max	10	8
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-53: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline			
	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	2.4	3.1
	SD	2.96	3.93
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	1.0	1.0
	3rd Q.	4.0	5.0
	Max	11	14
Month 6			
	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	2.0	1.9
	SD	3.85	3.71
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	0	0
	3rd Q.	2.0	2.1
	Max	16	14
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-54: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	2.4	3.0
	SD	2.86	3.76
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	1.5	1.0
	3rd Q.	4.0	5.0
	Max	11	14
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	2.0	1.8
	SD	3.76	3.49
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	0	0
	3rd Q.	2.1	2.0
	Max	16	14
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-55: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline			
	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	7.4	9.5
	SD	7.47	7.97
	Min	0	0
	1st Q.	0	1.5
	Median	7.0	9.2
	3rd Q.	12.4	15.5
	Max	27	29
Month 3			
	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	6.7	5.9
	SD	8.41	6.54
	Min	0	0
	1st Q.	0	0
	Median	1.1	4.8
	3rd Q.	14.5	9.6
	Max	30	23
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-56: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-833.31				
	AIC		1708.62				
Type III Analysis	Treatment						0.0454
	Study						0.4877
	Baseline value						0.0002
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.2916
	Timepoint						0.5996
	Treatment x Timepoint						0.3238
Month 1-6	Baseline value x Timepoint						0.0838
	LS Mean	Placebo	38	0.17	0.490	-0.80 1.15	
	LS Mean	LY120mg	34	-1.09	0.541	-2.17 -0.01	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-1.26	0.618	-2.50 -0.03	0.0454
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.41	0.236	-0.87 0.06	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.
Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, study, geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-57: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit prodromalen Symptomen gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1139.70			
	AIC			2291.41			
Type III Analysis	Treatment						0.0047
	Baseline value						<.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.3210
	Baseline medication overuse						0.2073
	Concurrent prophylaxis use						0.0305
	Timepoint						0.7877
	Treatment x Timepoint						0.1544
	Baseline value x Timepoint						0.7806
Month 1-3	LS Mean	Placebo	109	-0.61	0.552	-1.70	0.48
	LS Mean	LY120mg	36	-2.88	0.787	-4.44	-1.32
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-2.27	0.790	-3.83	-0.71
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.41	0.193	-0.79	-0.03

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-58: Anzahl der monatlichen Kopfschmerz Tage zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	10.3	10.2
	SD	3.29	2.62
	Min	4	5
	1st Q.	9.0	9.0
	Median	10.5	10.7
	3rd Q.	12.4	12.0
	Max	15	13
Month 6	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	7.3	7.7
	SD	5.43	6.31
	Min	0	1
	1st Q.	4.8	1.0
	Median	6.5	7.1
	3rd Q.	10.4	15.5
	Max	18	17
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-59: Anzahl der monatlichen Kopfschmerztag zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	10.3	10.7
	SD	2.94	3.42
	Min	4	5
	1st Q.	8.5	8.0
	Median	10.0	10.0
	3rd Q.	12.0	14.0
	Max	16	17
Month 6	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	9.3	7.3
	SD	5.86	6.35
	Min	2	0
	1st Q.	5.3	1.7
	Median	8.6	5.8
	3rd Q.	13.0	10.9
	Max	29	25
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-60: Anzahl der monatlichen Kopfschmerztag zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	10.3	10.6
	SD	2.99	3.25
	Min	4	5
	1st Q.	9.0	8.0
	Median	10.0	10.4
	3rd Q.	12.0	13.0
	Max	16	17
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	8.8	7.4
	SD	5.75	6.25
	Min	0	0
	1st Q.	5.2	1.7
	Median	7.8	6.4
	3rd Q.	12.2	10.9
	Max	29	25
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-61: Anzahl der monatlichen Kopfschmerztag zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	21.8	21.8
	SD	3.94	4.85
	Min	15	15
	1st Q.	19.0	17.0
	Median	21.7	22.0
	3rd Q.	25.0	25.9
	Max	29	29
Month 3	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	19.6	15.5
	SD	6.98	7.83
	Min	0	3
	1st Q.	16.3	9.5
	Median	20.2	12.9
	3rd Q.	24.6	22.6
	Max	30	30
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-62: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels logistischer Regression in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Month 1 -						
		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-26.672			
	AIC		59.345			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0054
						0.6083
NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.						
Response Probability*a	Placebo	38	0.013	0.001	0.179	0.0031
Response Probability*a	LY120mg	34	0.456	0.296	0.625	0.6121
OR*c	LY120mg / Placebo		65.830	3.551	1220.411	0.0056
RR*b	LY120mg / Placebo		36.257	2.142	613.750	0.0136
ARD	LY120mg - Placebo		0.444	0.269	0.618	<.0001
Month 2 -						
		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-36.039			
	AIC		78.079			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0410
						0.2360
Response Probability*a	Placebo	38	0.124	0.050	0.276	0.0002
Response Probability*a	LY120mg	34	0.346	0.203	0.525	0.0888
OR*c	LY120mg / Placebo		3.733	1.111	12.538	0.0336
RR*b	LY120mg / Placebo		2.786	1.051	7.387	0.0398
ARD	LY120mg - Placebo		0.222	0.027	0.417	0.0263

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

Month 3 -

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-38.356			
	AIC		82.712			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0021
						0.9022
Response Probability*a	Placebo	38	0.132	0.055	0.283	0.0002
Response Probability*a	LY120mg	34	0.500	0.335	0.665	1.0000
OR*c	LY120mg / Placebo		6.603	2.035	21.425	0.0021
RR*b	LY120mg / Placebo		3.802	1.547	9.344	0.0042
ARD	LY120mg - Placebo		0.368	0.165	0.572	0.0006

Month 4 -

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-38.356			
	AIC		82.712			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0021
						0.9022
Response Probability*a	Placebo	38	0.132	0.055	0.283	0.0002
Response Probability*a	LY120mg	34	0.500	0.335	0.665	1.0000
OR*c	LY120mg / Placebo		6.603	2.035	21.425	0.0021
RR*b	LY120mg / Placebo		3.802	1.547	9.344	0.0042
ARD	LY120mg - Placebo		0.368	0.165	0.572	0.0006

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

Month 5 -

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-42.397			
	AIC		90.793			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0783
						0.5415
Response Probability*a	Placebo	38	0.209	0.106	0.370	0.0014
Response Probability*a	LY120mg	34	0.411	0.258	0.584	0.3075
OR*c	LY120mg / Placebo		2.641	0.916	7.614	0.0715
RR*b	LY120mg / Placebo		1.967	0.927	4.173	0.0773
ARD	LY120mg - Placebo		0.202	-0.012	0.416	0.0639

Month 6 -

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-44.079			
	AIC		94.157			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0714
						0.7422
Response Probability*a	Placebo	38	0.236	0.126	0.399	0.0031
Response Probability*a	LY120mg	34	0.441	0.284	0.611	0.4958
OR*c	LY120mg / Placebo		2.548	0.912	7.121	0.0738
RR*b	LY120mg / Placebo		1.865	0.928	3.748	0.0792
ARD	LY120mg - Placebo		0.205	-0.014	0.423	0.0662

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.

Note: Logistic regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.

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

Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.
*a = back-transformed logit(response probabilities); *b = back-transformed $\ln(RR)$; *c = back-transformed $\ln(OR)$.

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

Anhang G-Tabelle 4-63: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		110 (100)	36 (100)			
HD50	No	103 (93.6)	23 (63.9)			
	Yes	7 (6.4)	13 (36.1)			
	p-value *a			<.0001		
	RR (95% CI) *b			5.67(2.45, 13.12)		
	OR (95% CI) *c			8.32(2.99, 23.16)		
	ARD (95% CI) *d			0.30(0.13, 0.46)		
Month 2						
Nx		110 (100)	36 (100)			
HD50	No	103 (93.6)	22 (61.1)			
	Yes	7 (6.4)	14 (38.9)			
	p-value *a			<.0001		
	RR (95% CI) *b			6.11(2.68, 13.95)		
	OR (95% CI) *c			9.36(3.39, 25.90)		
	ARD (95% CI) *d			0.33(0.16, 0.49)		
Month 3						
Nx		110 (100)	36 (100)			
HD50	No	95 (86.4)	25 (69.4)			
	Yes	15 (13.6)	11 (30.6)			
	p-value *a			0.0213		
	RR (95% CI) *b			2.24(1.13, 4.43)		
	OR (95% CI) *c			2.79(1.14, 6.81)		
	ARD (95% CI) *d			0.17(0.01, 0.33)		

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison

*b - Relative risk (LY120mg/Placebo)

*c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)

*d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)

In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.

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

Anhang G-Tabelle 4-64: Veränderung der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-1089.36				
	AIC		2220.72				
Type III Analysis	Treatment						0.0091
	Study						0.4171
	Baseline value						0.2013
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.1921
	Timepoint						0.4206
	Treatment x Timepoint						0.0304
	Baseline value x Timepoint						0.2492
	Baseline number of MH category (<8, >=8)						0.8000
Month 1-6	LS Mean	Placebo	38	-0.86	0.851	-2.56	0.84
	LS Mean	LY120mg	34	-3.63	0.969	-5.56	-1.69
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-2.77	1.026	-4.82	-0.71
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.50	0.237	-0.97	-0.04
Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, number of Migraine Headache Days (<8 vs >=8), study, geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.							

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

Anhang G-Tabelle 4-65: Veränderung der monatlichen Kopfschmerztag gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1203.33				
	AIC			2418.66				
Type III Analysis	Treatment							<.0001
	Baseline value							0.9828
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.0122
	Baseline medication overuse							0.6305
	Concurrent prophylaxis use							0.1122
	Timepoint							0.5784
	Treatment x Timepoint							0.2591
	Baseline value x Timepoint							0.6994
Month 1-3	LS Mean	Placebo	109	-1.72	0.687	-3.07	-0.36	
	LS Mean	LY120mg	36	-6.41	0.998	-8.38	-4.44	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-4.69	0.998	-6.67	-2.72	<.0001
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.68	0.195	-1.06	-0.29	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-66: Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztag zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	5.7	7.5
	SD	2.22	3.86
	Min	2	1
	1st Q.	4.0	5.0
	Median	5.6	9.0
	3rd Q.	7.0	11.0
	Max	10	11
Month 6	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	4.5	4.8
	SD	3.08	5.34
	Min	0	0
	1st Q.	1.9	0.9
	Median	4.6	3.2
	3rd Q.	6.9	7.5
	Max	9	15
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-67: Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztag zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	7.0	7.4
	SD	3.34	3.38
	Min	2	2
	1st Q.	4.0	5.2
	Median	6.6	7.0
	3rd Q.	9.5	9.0
	Max	14	14
Month 6	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	6.1	3.8
	SD	3.98	4.66
	Min	0	0
	1st Q.	3.0	0.9
	Median	5.1	2.3
	3rd Q.	9.3	6.2
	Max	16	21
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-68: Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztag zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	6.7	7.4
	SD	3.11	3.42
	Min	2	1
	1st Q.	4.0	5.0
	Median	6.2	7.0
	3rd Q.	9.0	10.0
	Max	14	14
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	5.7	4.0
	SD	3.80	4.74
	Min	0	0
	1st Q.	3.0	0.9
	Median	4.8	2.6
	3rd Q.	8.0	6.2
	Max	16	21
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-69: Anzahl der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztag zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	16.0	16.8
	SD	5.12	5.98
	Min	1	4
	1st Q.	12.4	12.6
	Median	15.0	16.8
	3rd Q.	19.3	21.5
	Max	28	29
Month 3	N	110	36
	nmiss	0	0
	Nx	110 (100)	36 (100)
	Mean	14.4	10.7
	SD	7.12	7.57
	Min	0	1
	1st Q.	8.8	5.1
	Median	15.0	8.9
	3rd Q.	18.9	14.5
	Max	30	27
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-70: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels logistischer Regression in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Month 1 -						
		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-36.118			
	AIC		78.235			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0004
						0.9803
Response Probability*a	Placebo	38	0.105	0.039	0.252	0.0001
Response Probability*a	LY120mg	34	0.559	0.389	0.716	0.4960
OR*c	LY120mg / Placebo		10.767	3.055	37.946	0.0003
RR*b	LY120mg / Placebo		5.309	1.970	14.306	0.0013
ARD	LY120mg - Placebo		0.454	0.257	0.650	<.0001
Month 2 -						
		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-39.020			
	AIC		84.039			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0001
						0.0545
NOTE: Due to sparse data additional log-F(1,1) data priors are used.						
Response Probability*a	Placebo	38	0.205	0.103	0.368	0.0014
Response Probability*a	LY120mg	34	0.734	0.555	0.859	0.0130
OR*c	LY120mg / Placebo		10.677	3.405	33.478	<.0001

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

RR*b	LY120mg / Placebo		3.574	1.810	7.057	0.0004
ARD	LY120mg - Placebo		0.529	0.323	0.734	<.0001
Month 3 -						
		n	Estimate	95% CI	p-value	
Model Fit	Log Likelihood		-40.966			
	AIC		87.932			
Type III Analysis	Treatment Study				0.0014	
					0.1396	
Response Probability*a	Placebo	38	0.201	0.100	0.363	0.0012
Response Probability*a	LY120mg	34	0.621	0.443	0.771	0.1773
OR*c	LY120mg / Placebo		6.496	2.180	19.363	0.0011
RR*b	LY120mg / Placebo		3.086	1.518	6.270	0.0023
ARD	LY120mg - Placebo		0.419	0.204	0.634	0.0002
Month 4 -						
		n	Estimate	95% CI	p-value	
Model Fit	Log Likelihood		-44.118			
	AIC		94.237			
Type III Analysis	Treatment Study				0.0083	
					0.8652	
Response Probability*a	Placebo	38	0.237	0.127	0.399	0.0031
Response Probability*a	LY120mg	34	0.559	0.389	0.716	0.4959
OR*c	LY120mg / Placebo		4.084	1.462	11.406	0.0080
RR*b	LY120mg / Placebo		2.361	1.225	4.549	0.0110
ARD	LY120mg - Placebo		0.322	0.103	0.541	0.0045

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

Month 5 -

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-42.686			
	AIC		91.371			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0047
						0.5313
Response Probability*a	Placebo	38	0.209	0.106	0.370	0.0014
Response Probability*a	LY120mg	34	0.559	0.388	0.717	0.4956
OR*c	LY120mg / Placebo		4.798	1.669	13.792	0.0042
RR*b	LY120mg / Placebo		2.675	1.327	5.391	0.0066
ARD	LY120mg - Placebo		0.350	0.135	0.566	0.0018

Month 6 -

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-45.472			
	AIC		96.945			
Type III Analysis	Treatment Study					0.0081
						0.8971
Response Probability*a	Placebo	38	0.289	0.166	0.454	0.0144
Response Probability*a	LY120mg	34	0.618	0.444	0.766	0.1786
OR*c	LY120mg / Placebo		3.966	1.455	10.810	0.0078
RR*b	LY120mg / Placebo		2.134	1.202	3.790	0.0104
ARD	LY120mg - Placebo		0.328	0.106	0.550	0.0043

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval;

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

AIC = Akaike information criterion.

Note: Logistic regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.

Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.

*a = back-transformed logit(response probabilities); *b = back-transformed $\ln(RR)$; *c = back-transformed $\ln(OR)$.

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

Anhang G-Tabelle 4-71: $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		110 (100)	36 (100)			
MSHD50	No	101 (91.8)	20 (55.6)			
	Yes	9 (8.2)	16 (44.4)			
	p-value *a			<.0001		
	RR (95% CI) *b			5.43(2.63, 11.21)		
	OR (95% CI) *c			8.98(3.48, 23.15)		
	ARD (95% CI) *d			0.36(0.19, 0.53)		
Month 2						
Nx		110 (100)	36 (100)			
MSHD50	No	95 (86.4)	19 (52.8)			
	Yes	15 (13.6)	17 (47.2)			
	p-value *a			<.0001		
	RR (95% CI) *b			3.46(1.93, 6.21)		
	OR (95% CI) *c			5.67(2.42, 13.28)		
	ARD (95% CI) *d			0.34(0.16, 0.51)		
Month 3						
Nx		110 (100)	36 (100)			
MSHD50	No	93 (84.5)	22 (61.1)			
	Yes	17 (15.5)	14 (38.9)			
	p-value *a			0.0028		
	RR (95% CI) *b			2.52(1.38, 4.58)		
	OR (95% CI) *c			3.48(1.49, 8.12)		
	ARD (95% CI) *d			0.23(0.06, 0.41)		
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.						
*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison						
*b - Relative risk (LY120mg/Placebo)						
*c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)						
*d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)						
In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.						

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

Anhang G-Tabelle 4-72: Veränderung der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-981.12				
	AIC			2004.24				
Type III Analysis	Treatment							0.0021
	Study							0.3437
	Baseline value							0.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.5478
	Timepoint							0.1997
	Treatment x Timepoint							0.0659
	Baseline value x Timepoint							0.1416
Month 1-6	LS Mean	Placebo	38	-0.37	0.651	-1.68	0.93	
	LS Mean	LY120mg	34	-2.92	0.727	-4.38	-1.47	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-2.55	0.789	-4.13	-0.97	0.0021
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.61	0.239	-1.08	-0.14	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.
Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, study, geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-73: Veränderung der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerz Tage gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1216.99			
	AIC			2445.98			
Type III Analysis	Treatment						<.0001
	Baseline value						0.2294
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.0190
	Baseline medication overuse						0.5113
	Concurrent prophylaxis use						0.3084
	Timepoint						0.3342
	Treatment x Timepoint						0.8405
	Baseline value x Timepoint						0.7889
Month 1-3	LS Mean	Placebo	109	-1.69	0.631	-2.93	-0.44
	LS Mean	LY120mg	36	-6.34	0.907	-8.14	-4.55
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-4.66	0.905	-6.45	-2.87
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.73	0.196	-1.12	-0.35

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Vollständigkeit für den PGI-S Fragebogen in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Month 1	Nx Missing	10 (100) 0	7 (100) 0
Month 2	Nx Missing	10 (100) 0	7 (100) 0
Month 3	Nx Missing	10 (100) 0	7 (100) 0
Month 4	Nx Missing	8 (80.0) 2 (20.0)	7 (100) 0
Month 5	Nx Missing	8 (80.0) 2 (20.0)	7 (100) 0
Month 6	Nx Missing	6 (60.0) 4 (40.0)	7 (100) 0

Abbreviations: N = number of patients in population;
Nx = number of patients with non-missing data

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

Anhang G-Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Vollständigkeit für den PGI-S Fragebogen in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Month 1	Nx Missing	28 (100) 0	27 (100) 0
Month 2	Nx Missing	26 (92.9) 2 (7.1)	27 (100) 0
Month 3	Nx Missing	24 (85.7) 4 (14.3)	27 (100) 0
Month 4	Nx Missing	23 (82.1) 5 (17.9)	26 (96.3) 1 (3.7)
Month 5	Nx Missing	21 (75.0) 7 (25.0)	26 (96.3) 1 (3.7)
Month 6	Nx Missing	22 (78.6) 6 (21.4)	26 (96.3) 1 (3.7)

Abbreviations: N = number of patients in population;
Nx = number of patients with non-missing data

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

Anhang G-Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Vollständigkeit für den PGI-S Fragebogen in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Month 1	Nx Missing	38 (100) 0	34 (100) 0
Month 2	Nx Missing	36 (94.7) 2 (5.3)	34 (100) 0
Month 3	Nx Missing	34 (89.5) 4 (10.5)	34 (100) 0
Month 4	Nx Missing	31 (81.6) 7 (18.4)	33 (97.1) 1 (2.9)
Month 5	Nx Missing	29 (76.3) 9 (23.7)	33 (97.1) 1 (2.9)
Month 6	Nx Missing	28 (73.7) 10 (26.3)	33 (97.1) 1 (2.9)

Abbreviations: N = number of patients in population;
Nx = number of patients with non-missing data

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

Anhang G-Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Vollständigkeit für den PGI-S Fragebogen in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Month 1	Nx	102 (92.7)	34 (94.4)
	Missing	8 (7.3)	2 (5.6)
Month 2	Nx	106 (96.4)	33 (91.7)
	Missing	4 (3.6)	3 (8.3)
Month 3	Nx	101 (91.8)	31 (86.1)
	Missing	9 (8.2)	5 (13.9)

Abbreviations: N = number of patients in population;
Nx = number of patients with non-missing data

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

Anhang G-Tabelle 4-78: Patient Global Impression – Severity Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	5.0	4.7
	SD	0.82	1.38
	Min	4	3
	1st Q.	4.0	3.0
	Median	5.0	5.0
	3rd Q.	6.0	6.0
	Max	6	6
Month 6	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	4.0	3.4
	SD	1.15	1.81
	Min	2	1
	1st Q.	3.0	2.0
	Median	4.0	4.0
	3rd Q.	5.0	5.0
	Max	6	6
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-79: Patient Global Impression – Severity Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	N	28	27
	nmiss	2 (7.1)	0
	Nx	26 (92.9)	27 (100)
	Mean	4.8	4.1
	SD	0.97	1.40
	Min	2	1
	1st Q.	4.0	3.0
	Median	5.0	4.0
	3rd Q.	5.0	5.0
	Max	7	6
Month 6	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	4.0	3.1
	SD	1.35	1.77
	Min	1	1
	1st Q.	3.0	2.0
	Median	4.0	3.0
	3rd Q.	5.0	4.0
	Max	7	7
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-80: Patient Global Impression – Severity Score zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	2 (5.3)	0
	Nx	36 (94.7)	34 (100)
	Mean	4.9	4.2
	SD	0.92	1.39
	Min	2	1
	1st Q.	4.0	3.0
	Median	5.0	4.0
	3rd Q.	5.0	5.0
	Max	7	6
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	4.0	3.2
	SD	1.28	1.75
	Min	1	1
	1st Q.	3.0	2.0
	Median	4.0	3.0
	3rd Q.	5.0	4.0
	Max	7	7
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-81: Patient Global Impression – Severity Score zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline	N	110	36
	nmiss	4 (3.6)	2 (5.6)
	Nx	106 (96.4)	34 (94.4)
	Mean	5.0	5.0
	SD	1.22	1.11
	Min	1	2
	1st Q.	4.0	4.0
	Median	5.0	5.0
	3rd Q.	6.0	6.0
	Max	7	7
Month 3	N	110	36
	nmiss	3 (2.7)	1 (2.8)
	Nx	107 (97.3)	35 (97.2)
	Mean	4.5	4.4
	SD	1.40	1.46
	Min	1	1
	1st Q.	4.0	3.0
	Median	5.0	5.0
	3rd Q.	5.0	5.0
	Max	7	7
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-82: Veränderung des Patient Global Impression – Severity Scores gemittelt über Monat 4-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-242.95			
	AIC			497.89			
Type III Analysis	Treatment						0.5274
	Study						0.4875
	Baseline value						0.1507
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.6293
	Timepoint						0.7018
	Treatment x Timepoint						0.3749
	Baseline value x Timepoint						0.7550
	Baseline number of MH category (<8, >=8)						0.0467
Month 4-6	LS Mean	Placebo	29	-0.68	0.249	-1.18	-0.18
	LS Mean	LY120mg	33	-0.87	0.254	-1.38	-0.36
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-0.19	0.298	-0.79	0.41
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.13	0.252	-0.63	0.36
Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, number of Migraine Headache Days (<8 vs >=8), study, geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.							

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

Anhang G-Tabelle 4-83: Veränderung des Patient Global Impression – Severity Scores zu Monat 3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-548.81			
	AIC			1109.63			
Type III Analysis	Treatment						0.8563
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.1945
	Baseline medication overuse						0.5331
	Concurrent prophylaxis use						0.4577
	Timepoint						0.6050
	Treatment x Timepoint						0.5777
	Baseline value						<.0001
	Baseline value x Timepoint						0.5782
Month 3	LS Mean	Placebo	96	-0.50	0.154	-0.80	-0.20
	LS Mean	LY120mg	30	-0.62	0.236	-1.09	-0.15
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-0.12	0.249	-0.61	0.37
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.08	0.208	-0.49	0.33
Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables at the specified visit; LS Mean = marginal mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.							

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

Anhang G-Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Vollständigkeit des PGI-I Fragebogen in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Month 1	Nx Missing	10 (100) 0	7 (100) 0
Month 2	Nx Missing	10 (100) 0	7 (100) 0
Month 3	Nx Missing	10 (100) 0	7 (100) 0
Month 4	Nx Missing	8 (80.0) 2 (20.0)	7 (100) 0
Month 5	Nx Missing	8 (80.0) 2 (20.0)	7 (100) 0
Month 6	Nx Missing	6 (60.0) 4 (40.0)	7 (100) 0

Abbreviations: N = number of patients in population;
Nx = number of patients with non-missing data

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

Anhang G-Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Vollständigkeit des PGI-I Fragebogen in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Month 1	Nx Missing	28 (100) 0	27 (100) 0
Month 2	Nx Missing	26 (92.9) 2 (7.1)	27 (100) 0
Month 3	Nx Missing	24 (85.7) 4 (14.3)	27 (100) 0
Month 4	Nx Missing	23 (82.1) 5 (17.9)	26 (96.3) 1 (3.7)
Month 5	Nx Missing	21 (75.0) 7 (25.0)	26 (96.3) 1 (3.7)
Month 6	Nx Missing	22 (78.6) 6 (21.4)	26 (96.3) 1 (3.7)

Abbreviations: N = number of patients in population;
Nx = number of patients with non-missing data

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

Anhang G-Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Vollständigkeit des PGI-I Fragebogen in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Month 1	Nx Missing	38 (100) 0	34 (100) 0
Month 2	Nx Missing	36 (94.7) 2 (5.3)	34 (100) 0
Month 3	Nx Missing	34 (89.5) 4 (10.5)	34 (100) 0
Month 4	Nx Missing	31 (81.6) 7 (18.4)	33 (97.1) 1 (2.9)
Month 5	Nx Missing	29 (76.3) 9 (23.7)	33 (97.1) 1 (2.9)
Month 6	Nx Missing	28 (73.7) 10 (26.3)	33 (97.1) 1 (2.9)

Abbreviations: N = number of patients in population;
Nx = number of patients with non-missing data

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

Anhang G-Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Vollständigkeit des PGI-I Fragebogen in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Month 1	Nx	102 (92.7)	34 (94.4)
	Missing	8 (7.3)	2 (5.6)
Month 2	Nx	106 (96.4)	33 (91.7)
	Missing	4 (3.6)	3 (8.3)
Month 3	Nx	101 (91.8)	30 (83.3)
	Missing	9 (8.2)	6 (16.7)

Abbreviations: N = number of patients in population;
Nx = number of patients with non-missing data

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

Anhang G-Tabelle 4-88: Patient Global Impression – Improvement Score zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Month 6			
	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	3.6	3.0
	SD	1.17	1.53
	Min	2	1
	1st Q.	3.0	1.0
	Median	4.0	3.0
	3rd Q.	4.0	4.0
	Max	6	5
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-89: Patient Global Impression – Improvement Score zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Month 6			
	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	3.6	2.3
	SD	1.23	1.20
	Min	1	1
	1st Q.	3.0	1.0
	Median	4.0	2.0
	3rd Q.	4.0	3.0
	Max	7	5
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-90: Patient Global Impression – Improvement Score zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Month 6			
	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	3.6	2.4
	SD	1.20	1.28
	Min	1	1
	1st Q.	3.0	1.0
	Median	4.0	2.5
	3rd Q.	4.0	3.0
	Max	7	5

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

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

Anhang G-Tabelle 4-91: Patient Global Impression – Improvement Score zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Month 3			
	N	110	36
	nmiss	3 (2.7)	1 (2.8)
	Nx	107 (97.3)	35 (97.2)
	Mean	3.6	2.9
	SD	1.13	1.06
	Min	1	1
	1st Q.	3.0	2.0
	Median	4.0	3.0
	3rd Q.	4.0	4.0
	Max	6	5
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-92: Patient Global Impression – Improvement Score gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-455.25			
	AIC			952.50			
Type III Analysis	Treatment						<.0001
	Study						0.4003
	Baseline value						0.0050
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.9643
	Timepoint						0.7149
	Treatment x Timepoint						0.5017
	Baseline value x Timepoint						0.8841
	Baseline number of MH category (<8, >=8)						0.2909
Month 1-6	LS Mean	Placebo	36	3.37	0.190	2.99	3.75
	LS Mean	LY120mg	34	2.25	0.206	1.84	2.67
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-1.12	0.238	-1.60	-0.64
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.94	0.250	-1.43	-0.46
Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, number of Migraine Headache Days (<8 vs >=8), study, geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline PGI-Severity Score, baseline PGI-Severity Score by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.							

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

Anhang G-Tabelle 4-93: Patient Global Impression – Improvement Score gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-523.06			
	AIC			1058.11			
Type III Analysis	Treatment						0.0001
	Baseline value						0.8553
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.1026
	Baseline medication overuse						0.5965
	Concurrent prophylaxis use						0.5347
	Timepoint						0.5885
	Treatment x Timepoint						0.9314
	Baseline value x Timepoint						0.6060
Month 1-3	LS Mean	Placebo	102	3.63	0.122	3.39	3.87
	LS Mean	LY120mg	34	2.94	0.175	2.59	3.28
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-0.69	0.177	-1.04	-0.34
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.58	0.200	-0.98	-0.19
Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline PGI-Severity Score, baseline PGI-Severity Score by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.							

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

Anhang G-Tabelle 4-94: Ergebnisse für die Vollständigkeit des Migraine-Specific Quality of Life Questionnaires in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Month 1	Nx Missing	10 (100) 0	7 (100) 0
Month 2	Nx Missing	10 (100) 0	7 (100) 0
Month 3	Nx Missing	10 (100) 0	7 (100) 0
Month 4	Nx Missing	8 (80.0) 2 (20.0)	7 (100) 0
Month 5	Nx Missing	8 (80.0) 2 (20.0)	7 (100) 0
Month 6	Nx Missing	6 (60.0) 4 (40.0)	7 (100) 0

Abbreviations: N = number of patients in population;
Nx = number of patients with non-missing data

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

Anhang G-Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Vollständigkeit des Migraine-Specific Quality of Life Questionnaires in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Month 1	Nx Missing	28 (100) 0	27 (100) 0
Month 2	Nx Missing	26 (92.9) 2 (7.1)	27 (100) 0
Month 3	Nx Missing	24 (85.7) 4 (14.3)	27 (100) 0
Month 4	Nx Missing	23 (82.1) 5 (17.9)	26 (96.3) 1 (3.7)
Month 5	Nx Missing	21 (75.0) 7 (25.0)	26 (96.3) 1 (3.7)
Month 6	Nx Missing	22 (78.6) 6 (21.4)	26 (96.3) 1 (3.7)

Abbreviations: N = number of patients in population;
Nx = number of patients with non-missing data

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

Anhang G-Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Vollständigkeit des Migraine-Specific Quality of Life Questionnaires in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Month 1	Nx Missing	38 (100) 0	34 (100) 0
Month 2	Nx Missing	36 (94.7) 2 (5.3)	34 (100) 0
Month 3	Nx Missing	34 (89.5) 4 (10.5)	34 (100) 0
Month 4	Nx Missing	31 (81.6) 7 (18.4)	33 (97.1) 1 (2.9)
Month 5	Nx Missing	29 (76.3) 9 (23.7)	33 (97.1) 1 (2.9)
Month 6	Nx Missing	28 (73.7) 10 (26.3)	33 (97.1) 1 (2.9)

Abbreviations: N = number of patients in population;
Nx = number of patients with non-missing data

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

Anhang G-Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Vollständigkeit des Migraine-Specific Quality of Life Questionnaires in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Month 1	Nx	102 (92.7)	34 (94.4)
	Missing	8 (7.3)	2 (5.6)
Month 2	Nx	106 (96.4)	33 (91.7)
	Missing	4 (3.6)	3 (8.3)
Month 3	Nx	101 (91.8)	31 (86.1)
	Missing	9 (8.2)	5 (13.9)

Abbreviations: N = number of patients in population;
Nx = number of patients with non-missing data

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

Anhang G-Tabelle 4-98: MSQ Role Function-Restrictive Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	48.9	46.5
	SD	14.41	25.27
	Min	23	17
	1st Q.	45.7	20.0
	Median	48.6	37.1
	3rd Q.	57.1	74.3
	Max	77	74
Month 6	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	65.7	65.3
	SD	23.02	27.87
	Min	31	20
	1st Q.	42.9	31.4
	Median	74.3	77.1
	3rd Q.	80.0	85.7
	Max	100	91
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-99: MSQ Role Function-Restrictive Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	N	28	27
	nmiss	1 (3.6)	0
	Nx	27 (96.4)	27 (100)
	Mean	48.3	53.0
	SD	12.98	13.22
	Min	11	29
	1st Q.	40.0	40.0
	Median	45.7	57.1
	3rd Q.	60.0	60.0
	Max	69	77
Month 6	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	61.0	79.3
	SD	20.69	20.02
	Min	9	34
	1st Q.	51.4	62.9
	Median	60.0	82.9
	3rd Q.	75.7	97.1
	Max	100	100
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-100: MSQ Role Function-Restrictive Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	1 (2.6)	0
	Nx	37 (97.4)	34 (100)
	Mean	48.4	51.7
	SD	13.18	16.15
	Min	11	17
	1st Q.	40.0	40.0
	Median	45.7	55.7
	3rd Q.	60.0	62.9
	Max	77	77
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	62.3	76.4
	SD	21.11	22.13
	Min	9	20
	1st Q.	48.6	62.9
	Median	60.0	81.4
	3rd Q.	80.0	91.4
	Max	100	100
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-101: MSQ Role Function-Restrictive Domain Score zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline	N	110	36
	nmiss	3 (2.7)	2 (5.6)
	Nx	107 (97.3)	34 (94.4)
	Mean	38.1	40.4
	SD	18.26	18.89
	Min	0	0
	1st Q.	22.9	28.6
	Median	40.0	40.0
	3rd Q.	48.6	54.3
	Max	86	91
Month 3	N	110	36
	nmiss	3 (2.7)	1 (2.8)
	Nx	107 (97.3)	35 (97.2)
	Mean	50.5	60.2
	SD	23.04	21.26
	Min	0	17
	1st Q.	37.1	42.9
	Median	48.6	60.0
	3rd Q.	65.7	77.1
	Max	100	100
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-102: Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ gemittelt über Monat 4-6 mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-29.853			
	AIC		63.705			
Type III Analysis	Treatment					0.2845
Response Probability*a	Placebo	10	0.633	0.435	0.795	0.1697
Response Probability*a	LY120mg	7	0.476	0.264	0.698	0.8303
OR*c	LY120mg / Placebo		0.526	0.153	1.805	0.2845
RR*b	LY120mg / Placebo		0.752	0.425	1.330	0.3036
ARD	LY120mg - Placebo		-0.157	-0.456	0.141	0.2795

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.

Note: Binomial regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.

Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.

*a = back-transformed logit(response probabilities); *b = back-transformed ln(RR); *c = back-transformed ln(OR).

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

Anhang G-Tabelle 4-103: Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ gemittelt über Monat 4-6 mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-74.711			
	AIC		153.422			
Type III Analysis	Treatment					0.0022
Response Probability*a	Placebo	26	0.590	0.475	0.695	0.1211
Response Probability*a	LY120mg	27	0.827	0.726	0.896	<.0001
OR*c	LY120mg / Placebo		3.329	1.574	7.044	0.0022
RR*b	LY120mg / Placebo		1.403	1.131	1.739	0.0027
ARD	LY120mg - Placebo		0.237	0.097	0.377	0.0013

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.

Note: Binomial regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.

Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.

*a = back-transformed logit(response probabilities); *b = back-transformed ln(RR); *c = back-transformed ln(OR).

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

Anhang G-Tabelle 4-104: Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ zu Monat 3 mittels logistischer Regression in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-88.182			
	AIC		180.364			
Type III Analysis	Treatment					0.0765
Response Probability^{*a}	Placebo	103	0.592	0.494	0.683	0.0649
Response Probability^{*a}	LY120mg	34	0.765	0.594	0.878	0.0042
OR^{*c}	LY120mg / Placebo		2.238	0.917	5.463	0.0765
RR^{*b}	LY120mg / Placebo		1.291	1.008	1.655	0.0435
ARD	LY120mg - Placebo		0.172	-0.000	0.345	0.0505

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.
 Note: Logistic regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.
 Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.
^{*a} = back-transformed logit(response probabilities); ^{*b} = back-transformed ln(RR); ^{*c} = back-transformed ln(OR).

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

Anhang G-Tabelle 4-105: Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 25,0$ zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		10 (100)	7 (100)			
MQSRRFR25_0	No	4 (40.0)	3 (42.9)			
	Yes	6 (60.0)	4 (57.1)			
	p-value *a			0.9062		
	RR (95% CI) *b			0.95(0.42,	2.16)	
	OR (95% CI) *c			0.89(0.13,	6.31)	
	ARD (95% CI) *d			-0.03(-0.50,	0.45)	
Month 2						
Nx		10 (100)	7 (100)			
MQSRRFR25_0	No	6 (60.0)	5 (71.4)			
	Yes	4 (40.0)	2 (28.6)			
	p-value *a			0.6275		
	RR (95% CI) *b			0.71(0.18,	2.88)	
	OR (95% CI) *c			0.60(0.08,	4.76)	
	ARD (95% CI) *d			-0.11(-0.57,	0.34)	
Month 3						
Nx		10 (100)	7 (100)			
MQSRRFR25_0	No	8 (80.0)	5 (71.4)			
	Yes	2 (20.0)	2 (28.6)			
	p-value *a			0.6818		
	RR (95% CI) *b			1.43(0.26,	7.86)	
	OR (95% CI) *c			1.60(0.17,	15.27)	
	ARD (95% CI) *d			0.09(-0.33,	0.50)	
Month 4						
Nx		10 (100)	7 (100)			
MQSRRFR25_0	No	8 (80.0)	5 (71.4)			
	Yes	2 (20.0)	2 (28.6)			
	p-value *a			0.6818		
	RR (95% CI) *b			1.43(0.26,	7.86)	
	OR (95% CI) *c			1.60(0.17,	15.27)	
	ARD (95% CI) *d			0.09(-0.33,	0.50)	
Month 5						

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

Nx		10	(100)	7	(100)			
MQSRRFR25_0	No	7	(70.0)	5	(71.4)			
	Yes	3	(30.0)	2	(28.6)			
	p-value *a					0.9493		
	RR (95% CI) *b					0.95(	0.21,	4.29)
	OR (95% CI) *c					0.93(	0.11,	7.82)
						-0.01(	-0.45,	0.42)
Month 6								
Nx		10	(100)	7	(100)			
MQSRRFR25_0	No	6	(60.0)	5	(71.4)			
	Yes	4	(40.0)	2	(28.6)			
	p-value *a					0.6275		
	RR (95% CI) *b					0.71(	0.18,	2.88)
	OR (95% CI) *c					0.60(	0.08,	4.76)
						-0.11(	-0.57,	0.34)

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison
 *b - Relative risk (LY120mg/Placebo)
 *c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)
 *d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)

In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.

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

Anhang G-Tabelle 4-106: Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 25,0$ zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		26 (100)	27 (100)			
MQSRRFR25_0	No	24 (92.3)	16 (59.3)			
	Yes	2 (7.7)	11 (40.7)			
	p-value *a			0.0052		
	RR (95% CI) *b			5.30(1.30, 21.63)		
	OR (95% CI) *c			8.25(1.61, 42.28)		
	ARD (95% CI) *d			0.33(0.12, 0.54)		
Month 2						
Nx		26 (100)	27 (100)			
MQSRRFR25_0	No	22 (84.6)	10 (37.0)			
	Yes	4 (15.4)	17 (63.0)			
	p-value *a			0.0004		
	RR (95% CI) *b			4.09(1.59, 10.55)		
	OR (95% CI) *c			9.35(2.50, 35.04)		
	ARD (95% CI) *d			0.48(0.25, 0.70)		
Month 3						
Nx		26 (100)	27 (100)			
MQSRRFR25_0	No	21 (80.8)	11 (40.7)			
	Yes	5 (19.2)	16 (59.3)			
	p-value *a			0.0029		
	RR (95% CI) *b			3.08(1.32, 7.19)		
	OR (95% CI) *c			6.11(1.77, 21.14)		
	ARD (95% CI) *d			0.40(0.16, 0.64)		
Month 4						
Nx		26 (100)	27 (100)			
MQSRRFR25_0	No	21 (80.8)	13 (48.1)			
	Yes	5 (19.2)	14 (51.9)			
	p-value *a			0.0133		
	RR (95% CI) *b			2.70(1.13, 6.42)		
	OR (95% CI) *c			4.52(1.32, 15.53)		
	ARD (95% CI) *d			0.33(0.08, 0.57)		
Month 5						

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

Nx		26	(100)	27	(100)			
MQSRRFR25_0	No	21	(80.8)	10	(37.0)			
	Yes	5	(19.2)	17	(63.0)			
	p-value *a					0.0012		
	RR (95% CI) *b					3.27(	1.41,	7.58)
	OR (95% CI) *c					7.14(	2.05,	24.91)
	ARD (95% CI) *d					0.44(	0.20,	0.67)
Month 6								
Nx		26	(100)	27	(100)			
MQSRRFR25_0	No	20	(76.9)	11	(40.7)			
	Yes	6	(23.1)	16	(59.3)			
	p-value *a					0.0075		
	RR (95% CI) *b					2.57(	1.19,	5.54)
	OR (95% CI) *c					4.85(	1.47,	15.97)
	ARD (95% CI) *d					0.36(	0.12,	0.61)

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison

*b - Relative risk (LY120mg/Placebo)

*c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)

*d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)

In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.

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

Anhang G-Tabelle 4-107: Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um eine MID $\geq 17,14$ zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		103 (100)	34 (100)			
MQSRRFR17_14	No	69 (67.0)	15 (44.1)			
	Yes	34 (33.0)	19 (55.9)			
	p-value *a			0.0176		
	RR (95% CI) *b			1.69(1.13, 2.54)		
	OR (95% CI) *c			2.57(1.16, 5.67)		
	ARD (95% CI) *d			0.23(0.04, 0.42)		
Month 2						
Nx		103 (100)	34 (100)			
MQSRRFR17_14	No	71 (68.9)	15 (44.1)			
	Yes	32 (31.1)	19 (55.9)			
	p-value *a			0.0095		
	RR (95% CI) *b			1.80(1.19, 2.72)		
	OR (95% CI) *c			2.81(1.27, 6.23)		
	ARD (95% CI) *d			0.25(0.06, 0.44)		
Month 3						
Nx		103 (100)	34 (100)			
MQSRRFR17_14	No	60 (58.3)	15 (44.1)			
	Yes	43 (41.7)	19 (55.9)			
	p-value *a			0.1511		
	RR (95% CI) *b			1.34(0.92, 1.95)		
	OR (95% CI) *c			1.77(0.81, 3.86)		
	ARD (95% CI) *d			0.14(-0.05, 0.33)		
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.						
*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison						
*b - Relative risk (LY120mg/Placebo)						
*c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)						
*d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)						
In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts						

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

to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.

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

Anhang G-Tabelle 4-108: Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-339.11			
	AIC			720.22			
Type III Analysis	Treatment						0.5973
	Baseline value						0.0122
	Geographic region (North America, Europe, Other)						
	Timepoint						0.1801
	Treatment x Timepoint						0.2494
	Baseline value x Timepoint						0.1188
	Baseline number of MH category (<8, >=8)						0.8876
Month 1-6	LS Mean	Placebo	10	17.15	6.220	3.80	30.49
	LS Mean	LY120mg	7	22.82	8.082	5.60	40.04
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		5.67	10.505	-16.71	28.05
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		0.26	0.470	-0.66	1.19
Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, number of Migraine Headache Days (<8 vs >=8), geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.							

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

Anhang G-Tabelle 4-109: Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1135.52				
	AIC			2313.04				
Type III Analysis	Treatment							0.0006
	Baseline value							0.0410
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.2574
	Timepoint							0.3748
	Treatment x Timepoint							0.5168
	Baseline value x Timepoint							0.2702
	Baseline number of MH category (<8, >=8)							0.7977
Month 1-6	LS Mean	Placebo	26	10.87	3.633	3.58	18.17	
	LS Mean	LY120mg	27	27.63	3.328	20.94	34.33	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		16.76	4.540	7.62	25.90	0.0006
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		0.92	0.285	0.36	1.48	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, number of Migraine Headache Days (<8 vs >=8), geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-110: Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1569.62				
	AIC			3151.24				
Type III Analysis	Treatment							0.0014
	Baseline value							<.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.0064
	Baseline medication overuse							0.9364
	Concurrent prophylaxis use							0.5827
	Timepoint							0.8096
	Treatment x Timepoint							0.0814
	Baseline value x Timepoint							0.9154
Month 1-3	LS Mean	Placebo	102	11.67	2.231	7.25	16.08	
	LS Mean	LY120mg	34	22.27	3.222	15.89	28.64	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		10.60	3.250	4.17	17.03	0.0014
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		0.49	0.199	0.10	0.88	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-111: MSQ Role Function-Preventive Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	68.5	60.0
	SD	14.35	27.39
	Min	40	20
	1st Q.	60.0	40.0
	Median	70.0	55.0
	3rd Q.	80.0	85.0
	Max	85	95
Month 6	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	82.5	73.6
	SD	16.20	31.19
	Min	50	20
	1st Q.	80.0	40.0
	Median	87.5	85.0
	3rd Q.	90.0	100.0
	Max	100	100
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-112: MSQ Role Function-Preventive Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	N	28	27
	nmiss	1 (3.6)	0
	Nx	27 (96.4)	27 (100)
	Mean	64.8	69.8
	SD	15.41	15.09
	Min	15	40
	1st Q.	55.0	60.0
	Median	65.0	75.0
	3rd Q.	75.0	80.0
	Max	95	100
Month 6	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	72.1	87.8
	SD	20.70	16.95
	Min	0	45
	1st Q.	60.0	75.0
	Median	75.0	95.0
	3rd Q.	90.0	100.0
	Max	100	100
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-113: MSQ Role Function-Preventive Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	1 (2.6)	0
	Nx	37 (97.4)	34 (100)
	Mean	65.8	67.8
	SD	15.02	18.22
	Min	15	20
	1st Q.	55.0	55.0
	Median	65.0	72.5
	3rd Q.	75.0	80.0
	Max	95	100
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	74.9	84.9
	SD	19.95	20.91
	Min	0	20
	1st Q.	60.0	75.0
	Median	80.0	95.0
	3rd Q.	90.0	100.0
	Max	100	100

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

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

Anhang G-Tabelle 4-114: MSQ Role Function-Preventive Domain Score zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline	N	110	36
	nmiss	3 (2.7)	2 (5.6)
	Nx	107 (97.3)	34 (94.4)
	Mean	55.1	54.1
	SD	21.08	21.48
	Min	0	5
	1st Q.	40.0	40.0
	Median	55.0	57.5
	3rd Q.	70.0	65.0
	Max	100	100
Month 3	N	110	36
	nmiss	3 (2.7)	1 (2.8)
	Nx	107 (97.3)	35 (97.2)
	Mean	64.6	70.7
	SD	22.59	21.77
	Min	10	25
	1st Q.	45.0	60.0
	Median	65.0	70.0
	3rd Q.	80.0	90.0
	Max	100	100
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-115: Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ gemittelt über Monat 4-6 mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-22.761			
	AIC		49.523			
Type III Analysis	Treatment					0.1040
Response Probability*a	Placebo	10	0.800	0.602	0.914	0.0083
Response Probability*a	LY120mg	7	0.571	0.342	0.773	0.5240
OR*c	LY120mg / Placebo		0.333	0.086	1.289	0.1040
RR*b	LY120mg / Placebo		0.714	0.457	1.117	0.1297
ARD	LY120mg - Placebo		-0.229	-0.506	0.049	0.1000

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.

Note: Binomial regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.

Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.

*a = back-transformed logit(response probabilities); *b = back-transformed ln(RR); *c = back-transformed ln(OR).

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

Anhang G-Tabelle 4-116: Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ gemittelt über Monat 4-6 mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-80.594			
	AIC		165.188			
Type III Analysis	Treatment					0.0317
Response Probability*a	Placebo	26	0.615	0.501	0.719	0.0487
Response Probability*a	LY120mg	27	0.778	0.672	0.857	<.0001
OR*c	LY120mg / Placebo		2.187	1.074	4.456	0.0317
RR*b	LY120mg / Placebo		1.264	1.019	1.568	0.0339
ARD	LY120mg - Placebo		0.162	0.018	0.307	0.0282

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.

Note: Binomial regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.

Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.

*a = back-transformed logit(response probabilities); *b = back-transformed ln(RR); *c = back-transformed ln(OR).

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

Anhang G-Tabelle 4-117: Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 5,0$ zu Monat 3 mittels logistischer Regression in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-88.535			
	AIC		181.070			
Type III Analysis	Treatment					0.0630
Response Probability*^a	Placebo	103	0.583	0.485	0.674	0.0978
Response Probability*^a	LY120mg	34	0.765	0.594	0.878	0.0042
OR*^c	LY120mg / Placebo		2.329	0.955	5.683	0.0630
RR*^b	LY120mg / Placebo		1.313	1.022	1.686	0.0333
ARD	LY120mg - Placebo		0.182	0.009	0.355	0.0392

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.
 Note: Logistic regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.
 Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.
^aa = back-transformed logit(response probabilities); ^bb = back-transformed ln(RR); ^cc = back-transformed ln(OR).

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

Anhang G-Tabelle 4-118: Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		10 (100)	7 (100)			
MQSRRFP8_3	No	4 (40.0)	2 (28.6)			
	Yes	6 (60.0)	5 (71.4)			
	p-value *a			0.6275		
	RR (95% CI) *b			1.19(0.60, 2.37)		
	OR (95% CI) *c			1.67(0.21, 13.22)		
	ARD (95% CI) *d			0.11(-0.34, 0.57)		
Month 2						
Nx		10 (100)	7 (100)			
MQSRRFP8_3	No	2 (20.0)	3 (42.9)			
	Yes	8 (80.0)	4 (57.1)			
	p-value *a			0.3087		
	RR (95% CI) *b			0.71(0.35, 1.46)		
	OR (95% CI) *c			0.33(0.04, 2.87)		
	ARD (95% CI) *d			-0.23(-0.67, 0.21)		
Month 3						
Nx		10 (100)	7 (100)			
MQSRRFP8_3	No	4 (40.0)	4 (57.1)			
	Yes	6 (60.0)	3 (42.9)			
	p-value *a			0.4858		
	RR (95% CI) *b			0.71(0.26, 1.93)		
	OR (95% CI) *c			0.50(0.07, 3.55)		
	ARD (95% CI) *d			-0.17(-0.65, 0.30)		
Month 4						
Nx		10 (100)	7 (100)			
MQSRRFP8_3	No	6 (60.0)	4 (57.1)			
	Yes	4 (40.0)	3 (42.9)			
	p-value *a			0.9062		
	RR (95% CI) *b			1.07(0.34, 3.36)		
	OR (95% CI) *c			1.13(0.16, 7.99)		
	ARD (95% CI) *d			0.03(-0.45, 0.50)		
Month 5						

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

Nx		10	(100)	7	(100)			
MQSRRFP8_3	No	5	(50.0)	3	(42.9)			
	Yes	5	(50.0)	4	(57.1)			
	p-value *a					0.7715		
	RR (95% CI) *b					1.14(	0.47,	2.79)
	OR (95% CI) *c					1.33(	0.19,	9.31)
						0.07(	-0.41,	0.55)
Month 6								
Nx		10	(100)	7	(100)			
MQSRRFP8_3	No	5	(50.0)	4	(57.1)			
	Yes	5	(50.0)	3	(42.9)			
	p-value *a					0.7715		
	RR (95% CI) *b					0.86(	0.30,	2.46)
	OR (95% CI) *c					0.75(	0.11,	5.24)
						-0.07(	-0.55,	0.41)

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison
 *b - Relative risk (LY120mg/Placebo)
 *c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)
 *d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)

In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.

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

Anhang G-Tabelle 4-119: Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		26 (100)	27 (100)			
MQSRRFP8_3	No	16 (61.5)	9 (33.3)			
	Yes	10 (38.5)	18 (66.7)			
	p-value *a			0.0398		
	RR (95% CI) *b			1.73(1.00, 3.02)		
	OR (95% CI) *c			3.20(1.04, 9.85)		
	ARD (95% CI) *d			0.28(0.02, 0.54)		
Month 2						
Nx		26 (100)	27 (100)			
MQSRRFP8_3	No	14 (53.8)	8 (29.6)			
	Yes	12 (46.2)	19 (70.4)			
	p-value *a			0.0737		
	RR (95% CI) *b			1.52(0.94, 2.47)		
	OR (95% CI) *c			2.77(0.90, 8.58)		
	ARD (95% CI) *d			0.24(-0.02, 0.50)		
Month 3						
Nx		26 (100)	27 (100)			
MQSRRFP8_3	No	17 (65.4)	10 (37.0)			
	Yes	9 (34.6)	17 (63.0)			
	p-value *a			0.0390		
	RR (95% CI) *b			1.82(1.00, 3.32)		
	OR (95% CI) *c			3.21(1.04, 9.88)		
	ARD (95% CI) *d			0.28(0.03, 0.54)		
Month 4						
Nx		26 (100)	27 (100)			
MQSRRFP8_3	No	13 (50.0)	8 (29.6)			
	Yes	13 (50.0)	19 (70.4)			
	p-value *a			0.1296		
	RR (95% CI) *b			1.41(0.89, 2.22)		
	OR (95% CI) *c			2.38(0.77, 7.34)		
	ARD (95% CI) *d			0.20(-0.05, 0.46)		
Month 5						

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

Nx		26	(100)	27	(100)			
MQSRRFP8_3	No	12	(46.2)	7	(25.9)			
	Yes	14	(53.8)	20	(74.1)			
	p-value *a					0.1248		
	RR (95% CI) *b					1.38(	0.90,	2.09)
	OR (95% CI) *c					2.45(	0.77,	7.78)
						0.20(	-0.05,	0.46)
Month 6								
Nx		26	(100)	27	(100)			
MQSRRFP8_3	No	14	(53.8)	9	(33.3)			
	Yes	12	(46.2)	18	(66.7)			
	p-value *a					0.1320		
	RR (95% CI) *b					1.44(	0.88,	2.37)
	OR (95% CI) *c					2.33(	0.77,	7.09)
						0.21(	-0.06,	0.47)

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison
 *b - Relative risk (LY120mg/Placebo)
 *c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)
 *d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)

In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.

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

Anhang G-Tabelle 4-120: Verbesserung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores um eine MID $\geq 8,3$ zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		103 (100)	34 (100)			
MQSRRFP8_3	No	51 (49.5)	12 (35.3)			
	Yes	52 (50.5)	22 (64.7)			
	p-value *a			0.1491		
	RR (95% CI) *b			1.28(0.94,	1.75)	
	OR (95% CI) *c			1.80(0.81,	4.01)	
	ARD (95% CI) *d			0.14(-0.05,	0.33)	
Month 2						
Nx		103 (100)	34 (100)			
MQSRRFP8_3	No	53 (51.5)	11 (32.4)			
	Yes	50 (48.5)	23 (67.6)			
	p-value *a			0.0529		
	RR (95% CI) *b			1.39(1.03,	1.89)	
	OR (95% CI) *c			2.22(0.98,	5.01)	
	ARD (95% CI) *d			0.19(0.01,	0.38)	
Month 3						
Nx		103 (100)	34 (100)			
MQSRRFP8_3	No	55 (53.4)	12 (35.3)			
	Yes	48 (46.6)	22 (64.7)			
	p-value *a			0.0671		
	RR (95% CI) *b			1.39(1.01,	1.92)	
	OR (95% CI) *c			2.10(0.94,	4.69)	
	ARD (95% CI) *d			0.18(-0.01,	0.37)	
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.						
*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison						
*b - Relative risk (LY120mg/Placebo)						
*c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)						
*d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)						
In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts						

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

to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.

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

Anhang G-Tabelle 4-121: Veränderung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-331.54			
	AIC			705.08			
Type III Analysis	Treatment						0.7473
	Baseline value						0.0090
	Geographic region (North America, Europe, Other)						
	Timepoint						0.3539
	Treatment x Timepoint						0.2799
	Baseline value x Timepoint						0.4940
	Baseline number of MH category (<8, >=8)						0.4032
Month 1-6	LS Mean	Placebo	10	14.95	5.671	2.80	27.09
	LS Mean	LY120mg	7	11.86	7.166	-3.40	27.12
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		-3.09	9.409	-23.12	16.95
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		-0.16	0.469	-1.08	0.76
Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, number of Migraine Headache Days (<8 vs >=8), geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.							

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

Anhang G-Tabelle 4-122: Veränderung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1114.21				
	AIC			2270.41				
Type III Analysis	Treatment							0.0108
	Baseline value							0.0101
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.4754
	Timepoint							0.7453
	Treatment x Timepoint							0.8370
	Baseline value x Timepoint							0.6801
	Baseline number of MH category (<8, >=8)							0.7922
Month 1-6	LS Mean	Placebo	26	7.53	3.586	0.33	14.73	
	LS Mean	LY120mg	27	19.20	3.239	12.69	25.72	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		11.67	4.394	2.83	20.52	0.0108
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		0.66	0.278	0.11	1.20	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, number of Migraine Headache Days (<8 vs >=8), geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-123: Veränderung des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1581.37				
	AIC			3174.73				
Type III Analysis	Treatment							0.0039
	Baseline value							<.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.0228
	Baseline medication overuse							0.4921
	Concurrent prophylaxis use							0.5024
	Timepoint							0.8642
	Treatment x Timepoint							0.4662
	Baseline value x Timepoint							0.6517
Month 1-3	LS Mean	Placebo	102	9.08	2.087	4.95	13.21	
	LS Mean	LY120mg	34	18.03	3.007	12.08	23.97	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		8.95	3.043	2.93	14.96	0.0039
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		0.44	0.199	0.05	0.83	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-124: MSQ Emotional Function Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)
Baseline	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	54.7	50.5
	SD	20.07	38.08
	Min	13	0
	1st Q.	46.7	20.0
	Median	60.0	40.0
	3rd Q.	66.7	93.3
	Max	73	93
Month 6	N	10	7
	nmiss	0	0
	Nx	10 (100)	7 (100)
	Mean	66.0	65.7
	SD	29.05	36.80
	Min	7	0
	1st Q.	40.0	33.3
	Median	73.3	80.0
	3rd Q.	86.7	100.0
	Max	100	100
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-125: MSQ Emotional Function Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)
Baseline	N	28	27
	nmiss	1 (3.6)	0
	Nx	27 (96.4)	27 (100)
	Mean	62.7	69.6
	SD	19.06	19.94
	Min	7	20
	1st Q.	46.7	60.0
	Median	66.7	73.3
	3rd Q.	73.3	80.0
	Max	100	100
Month 6	N	28	27
	nmiss	0	0
	Nx	28 (100)	27 (100)
	Mean	70.2	82.5
	SD	22.77	22.88
	Min	7	20
	1st Q.	60.0	60.0
	Median	73.3	93.3
	3rd Q.	86.7	100.0
	Max	100	100
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-126: MSQ Emotional Function Domain Score zu Baseline und zu Monat 6 in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)
Baseline	N	38	34
	nmiss	1 (2.6)	0
	Nx	37 (97.4)	34 (100)
	Mean	60.5	65.7
	SD	19.40	25.27
	Min	7	0
	1st Q.	46.7	53.3
	Median	60.0	73.3
	3rd Q.	73.3	80.0
	Max	100	100
Month 6	N	38	34
	nmiss	0	0
	Nx	38 (100)	34 (100)
	Mean	69.1	79.0
	SD	24.23	26.57
	Min	7	0
	1st Q.	60.0	60.0
	Median	73.3	90.0
	3rd Q.	86.7	100.0
	Max	100	100
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum.			
Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-127: MSQ Emotional Function Domain Score zu Baseline und zu Monat 3 in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)
Baseline	N	110	36
	nmiss	3 (2.7)	2 (5.6)
	Nx	107 (97.3)	34 (94.4)
	Mean	44.9	45.9
	SD	24.88	23.43
	Min	0	0
	1st Q.	26.7	20.0
	Median	46.7	50.0
	3rd Q.	66.7	66.7
	Max	93	87
Month 3	N	110	36
	nmiss	3 (2.7)	1 (2.8)
	Nx	107 (97.3)	35 (97.2)
	Mean	55.3	67.6
	SD	28.56	27.59
	Min	0	0
	1st Q.	33.3	46.7
	Median	53.3	80.0
	3rd Q.	80.0	86.7
	Max	100	100
Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data; nmiss = number of patients with missing data; SD = standard deviation; Min = Minimum; 1st Q. = 25% Quantile; Median = 50% Quantile; 3rd Q. = 75% Quantile; Max = Maximum. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.			

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

Anhang G-Tabelle 4-128: Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 10,6$ gemittelt über Monat 4-6 mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-32.334			
	AIC		68.668			
Type III Analysis	Treatment					0.8411
Response Probability*a	Placebo	10	0.400	0.232	0.596	0.2938
Response Probability*a	LY120mg	7	0.429	0.227	0.658	0.5240
OR*c	LY120mg / Placebo		1.125	0.329	3.851	0.8411
RR*b	LY120mg / Placebo		1.071	0.523	2.197	0.8405
ARD	LY120mg - Placebo		0.029	-0.270	0.327	0.8413

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.

Note: Binomial regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.

Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.

*a = back-transformed logit(response probabilities); *b = back-transformed ln(RR); *c = back-transformed ln(OR).

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

Anhang G-Tabelle 4-129: Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 10,6$ gemittelt über Monat 4-6 mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-95.179			
	AIC		194.358			
Type III Analysis	Treatment					0.3952
Response Probability*a	Placebo	26	0.500	0.388	0.612	1.0000
Response Probability*a	LY120mg	27	0.568	0.456	0.673	0.2287
OR*c	LY120mg / Placebo		1.314	0.693	2.492	0.3952
RR*b	LY120mg / Placebo		1.136	0.842	1.532	0.3969
ARD	LY120mg - Placebo		0.068	-0.091	0.226	0.3938

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.

Note: Binomial regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.

Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.

*a = back-transformed logit(response probabilities); *b = back-transformed ln(RR); *c = back-transformed ln(OR).

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

Anhang G-Tabelle 4-130: Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 10,6$ zu Monat 3 mittels logistischer Regression in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-93.464			
	AIC		190.927			
Type III Analysis	Treatment					0.1542
Response Probability*^a	Placebo	103	0.505	0.408	0.601	0.9217
Response Probability*^a	LY120mg	34	0.647	0.474	0.788	0.0935
OR*^c	LY120mg / Placebo		1.798	0.800	4.041	0.1542
RR*^b	LY120mg / Placebo		1.282	0.934	1.758	0.1230
ARD	LY120mg - Placebo		0.142	-0.047	0.331	0.1393

Abbreviations: n = number of patients with complete data in response and covariables; Probability = probability of response; OR = odds ratio; RR = relative risk; ARD = absolute risk difference; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion.
 Note: Logistic regression analysis is used to obtain Model Fit and Type III p-values.
 Probability of response, OR, RR and ARD and their p-values are derived from the fitted model via the delta method.
^aa = back-transformed logit(response probabilities); ^bb = back-transformed ln(RR); ^cc = back-transformed ln(OR).

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

Anhang G-Tabelle 4-131: Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und-6 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=10) n (%)	LY120mg (N=7) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		10 (100)	7 (100)			
MQSREF12_2	No	4 (40.0)	3 (42.9)			
	Yes	6 (60.0)	4 (57.1)			
	p-value *a			0.9062		
	RR (95% CI) *b			0.95(0.42, 2.16)		
	OR (95% CI) *c			0.89(0.13, 6.31)		
	ARD (95% CI) *d			-0.03(-0.50, 0.45)		
Month 2						
Nx		10 (100)	7 (100)			
MQSREF12_2	No	3 (30.0)	3 (42.9)			
	Yes	7 (70.0)	4 (57.1)			
	p-value *a			0.5851		
	RR (95% CI) *b			0.82(0.38, 1.74)		
	OR (95% CI) *c			0.57(0.08, 4.30)		
	ARD (95% CI) *d			-0.13(-0.59, 0.34)		
Month 3						
Nx		10 (100)	7 (100)			
MQSREF12_2	No	6 (60.0)	3 (42.9)			
	Yes	4 (40.0)	4 (57.1)			
	p-value *a			0.4858		
	RR (95% CI) *b			1.43(0.53, 3.86)		
	OR (95% CI) *c			2.00(0.28, 14.20)		
	ARD (95% CI) *d			0.17(-0.30, 0.65)		
Month 4						
Nx		10 (100)	7 (100)			
MQSREF12_2	No	7 (70.0)	4 (57.1)			
	Yes	3 (30.0)	3 (42.9)			
	p-value *a			0.5851		
	RR (95% CI) *b			1.43(0.40, 5.12)		
	OR (95% CI) *c			1.75(0.23, 13.16)		
	ARD (95% CI) *d			0.13(-0.34, 0.59)		
Month 5						

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

Nx		10	(100)	7	(100)			
MQSREF12_2	No	6	(60.0)	4	(57.1)			
	Yes	4	(40.0)	3	(42.9)			
	p-value *a					0.9062		
	RR (95% CI) *b					1.07(0.34, 3.36)		
	OR (95% CI) *c					1.13(0.16, 7.99)		
	ARD (95% CI) *d					0.03(-0.45, 0.50)		
Month 6								
Nx		10	(100)	7	(100)			
MQSREF12_2	No	5	(50.0)	4	(57.1)			
	Yes	5	(50.0)	3	(42.9)			
	p-value *a					0.7715		
	RR (95% CI) *b					0.86(0.30, 2.46)		
	OR (95% CI) *c					0.75(0.11, 5.24)		
	ARD (95% CI) *d					-0.07(-0.55, 0.41)		

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison

*b - Relative risk (LY120mg/Placebo)

*c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)

*d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)

In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.

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

Anhang G-Tabelle 4-132: Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=28) n (%)	LY120mg (N=27) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		26 (100)	27 (100)			
MQSREF12_2	No	18 (69.2)	13 (48.1)			
	Yes	8 (30.8)	14 (51.9)			
	p-value *a			0.1194		
	RR (95% CI) *b			1.69(0.85, 3.33)		
	OR (95% CI) *c			2.42(0.79, 7.46)		
	ARD (95% CI) *d			0.21(-0.05, 0.47)		
Month 2						
Nx		26 (100)	27 (100)			
MQSREF12_2	No	17 (65.4)	9 (33.3)			
	Yes	9 (34.6)	18 (66.7)			
	p-value *a			0.0196		
	RR (95% CI) *b			1.93(1.07, 3.48)		
	OR (95% CI) *c			3.78(1.21, 11.78)		
	ARD (95% CI) *d			0.32(0.07, 0.58)		
Month 3						
Nx		26 (100)	27 (100)			
MQSREF12_2	No	18 (69.2)	11 (40.7)			
	Yes	8 (30.8)	16 (59.3)			
	p-value *a			0.0372		
	RR (95% CI) *b			1.93(1.00, 3.71)		
	OR (95% CI) *c			3.27(1.05, 10.16)		
	ARD (95% CI) *d			0.28(0.03, 0.54)		
Month 4						
Nx		26 (100)	27 (100)			
MQSREF12_2	No	13 (50.0)	10 (37.0)			
	Yes	13 (50.0)	17 (63.0)			
	p-value *a			0.3412		
	RR (95% CI) *b			1.26(0.78, 2.04)		
	OR (95% CI) *c			1.70(0.57, 5.09)		
	ARD (95% CI) *d			0.13(-0.14, 0.39)		
Month 5						

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

Nx		26	(100)	27	(100)			
MQSREF12_2	No	12	(46.2)	11	(40.7)			
	Yes	14	(53.8)	16	(59.3)			
	p-value *a					0.6910		
	RR (95% CI) *b					1.10(	0.69,	1.77)
	OR (95% CI) *c					1.25(	0.42,	3.70)
	ARD (95% CI) *d					0.05(	-0.21,	0.32)
Month 6								
Nx		26	(100)	27	(100)			
MQSREF12_2	No	14	(53.8)	14	(51.9)			
	Yes	12	(46.2)	13	(48.1)			
	p-value *a					0.8844		
	RR (95% CI) *b					1.04(	0.59,	1.85)
	OR (95% CI) *c					1.08(	0.37,	3.19)
	ARD (95% CI) *d					0.02(	-0.25,	0.29)

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison

*b - Relative risk (LY120mg/Placebo)

*c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)

*d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)

In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.

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

Anhang G-Tabelle 4-133: Verbesserung des MSQ Emotional Function Domain Scores um eine MID $\geq 12,2$ zu Monat 1, 2 und 3 mittels Chi-Quadrat-Test in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

Timepoint		Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Comparison LY120mg vs. Placebo		
Month 1						
Nx		103 (100)	34 (100)			
MQSREF12_2	No	53 (51.5)	13 (38.2)			
	Yes	50 (48.5)	21 (61.8)			
	p-value *a			0.1810		
	RR (95% CI) *b			1.27(0.91, 1.77)		
	OR (95% CI) *c			1.71(0.78, 3.78)		
	ARD (95% CI) *d			0.13(-0.06, 0.32)		
Month 2						
Nx		103 (100)	34 (100)			
MQSREF12_2	No	52 (50.5)	13 (38.2)			
	Yes	51 (49.5)	21 (61.8)			
	p-value *a			0.2149		
	RR (95% CI) *b			1.25(0.90, 1.73)		
	OR (95% CI) *c			1.65(0.75, 3.64)		
	ARD (95% CI) *d			0.12(-0.07, 0.31)		
Month 3						
Nx		103 (100)	34 (100)			
MQSREF12_2	No	51 (49.5)	12 (35.3)			
	Yes	52 (50.5)	22 (64.7)			
	p-value *a			0.1491		
	RR (95% CI) *b			1.28(0.94, 1.75)		
	OR (95% CI) *c			1.80(0.81, 4.01)		
	ARD (95% CI) *d			0.14(-0.05, 0.33)		

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; Nx = number of patients with non-missing data after LOCF imputation; n = number; NA = calculation of statistics not meaningful. Note: Missing values are imputed with the LOCF (by month) method.

*a - p-value from Chi squared test for treatment comparison

*b - Relative risk (LY120mg/Placebo)

*c - Odds ratio (LY120mg/Placebo)

*d - Absolute risk difference (LY120mg - Placebo)

In case of zero count in one of the response categories of the respective treatment comparison, 0.5 is added to all cell counts to calculate the relative risk and odds ratio. P-values are based on Chi squared test.

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

Anhang G-Tabelle 4-134: Veränderung des MSQ Emotional Function Domain Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-335.94				
	AIC		713.88				
Type III Analysis	Treatment						0.3956
	Baseline value						0.0531
	Geographic region (North America, Europe, Other)						
	Timepoint						0.3179
	Treatment x Timepoint						0.1684
	Baseline value x Timepoint						0.3347
Month 1-6	Baseline number of MH category (<8, >=8)						0.5681
	LS Mean	Placebo	10	10.50	8.986	-8.80	29.81
	LS Mean	LY120mg	7	24.09	11.942	-1.41	49.59
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		13.59	15.526	-19.56	46.73
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		0.43	0.474	-0.49	1.36
Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, number of Migraine Headache Days (<8 vs >=8), geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.							

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

Anhang G-Tabelle 4-135: Veränderung des MSQ Emotional Function Domain Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

		n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood		-1143.84				
	AIC		2329.68				
Type III Analysis	Treatment						0.0579
	Baseline value						0.0005
	Geographic region (North America, Europe, Other)						0.0630
	Timepoint						0.5116
	Treatment x Timepoint						0.2525
	Baseline value x Timepoint						0.5431
	Baseline number of MH category (<8, >=8)						0.4679
Month 1-6	LS Mean	Placebo	26	9.30	3.673	1.91	16.69
	LS Mean	LY120mg	27	18.33	3.322	11.63	25.03
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		9.03	4.629	-0.31	18.37
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		0.49	0.275	-0.04	1.03
Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, number of Migraine Headache Days (<8 vs >=8), geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.							

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

Anhang G-Tabelle 4-136: Veränderung des MSQ Emotional Function Domain Scores gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1637.84				
	AIC			3287.68				
Type III Analysis	Treatment							0.0036
	Baseline value							<.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.0110
	Baseline medication overuse							0.9716
	Concurrent prophylaxis use							0.8031
	Timepoint							0.6130
	Treatment x Timepoint							0.7919
	Baseline value x Timepoint							0.4234
Month 1-3	LS Mean	Placebo	102	11.06	2.686	5.74	16.37	
	LS Mean	LY120mg	34	22.82	3.895	15.12	30.53	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		11.76	3.963	3.92	19.60	0.0036
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		0.45	0.199	0.06	0.84	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-137: Veränderung des MSQ Total Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-1 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI	p-value
Model Fit	Log Likelihood			-331.80			
	AIC			705.59			
Type III Analysis	Treatment						0.6483
	Baseline value						0.0142
	Geographic region (North America, Europe, Other)						
	Timepoint						0.5109
	Treatment x Timepoint						0.1969
	Baseline value x Timepoint						0.5150
	Baseline number of MH category (<8, >=8)						0.8346
Month 1-6	LS Mean	Placebo	10	15.30	6.407	1.56	29.03
	LS Mean	LY120mg	7	20.35	8.338	2.58	38.11
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		5.05	10.855	-18.07	28.17
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		0.23	0.469	-0.69	1.15
Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, number of Migraine Headache Days (<8 vs >=8), geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects. Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.							

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

Anhang G-Tabelle 4-138: Veränderung des MSQ Total Scores gemittelt über Monat 1-6 mittels MMRM-Analyse in RCT EVOLVE-2 bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1102.77				
	AIC			2247.55				
Type III Analysis	Treatment							0.0027
	Baseline value							0.0406
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.1702
	Timepoint							0.6555
	Treatment x Timepoint							0.6401
	Baseline value x Timepoint							0.5981
	Baseline number of MH category (<8, >=8)							0.8889
Month 1-6	LS Mean	Placebo	26	9.81	3.361	3.07	16.56	
	LS Mean	LY120mg	27	23.26	3.064	17.09	29.42	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		13.44	4.229	4.93	21.96	0.0027
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		0.80	0.282	0.25	1.35	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, number of Migraine Headache Days (<8 vs >=8), geographic region, timepoint (month), treatment by timepoint interaction as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-139: Veränderung des MSQ Total Scores gemittelt über Monat 1-3 mittels MMRM-Analyse in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population C)

			n	Estimate	SE	95% CI		p-value
Model Fit	Log Likelihood			-1550.22				
	AIC			3112.44				
Type III Analysis	Treatment							0.0013
	Baseline value							0.0001
	Geographic region (North America, Europe, Other)							0.0105
	Baseline medication overuse							0.9886
	Concurrent prophylaxis use							0.6405
	Timepoint							0.9952
	Treatment x Timepoint							0.3765
	Baseline value x Timepoint							0.8765
Month 1-3	LS Mean	Placebo	102	10.80	2.132	6.59	15.02	
	LS Mean	LY120mg	34	21.07	3.079	14.97	27.16	
	LS Mean Difference	LY120mg - Placebo		10.26	3.118	4.10	16.43	0.0013
	Hedges' g	LY120mg - Placebo		0.49	0.199	0.10	0.88	

Abbreviations: n = number of patients in the analysis; LS Mean = Least square mean; SE = standard error; CI = confidence interval; AIC = Akaike information criterion. Mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, geographic region, baseline medication overuse, concurrent prophylaxis use, timepoint (month), treatment by timepoint as fixed categorical effects and baseline, baseline by timepoint interaction as fixed continuous effects.
Note: Repeated measures analysis is used to obtain p-values. Covariance Structure = Unstructured.

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

Anhang G-Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE auf SOC und PT-Ebene in EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse bei Patienten mit episodischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)

Number of Patients *a	Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)	Total (N=72) n (%)
Patients with any TEAE	28 (73.7)	29 (85.3)	57 (79.2)
Blood and lymphatic system disorders	2 (5.3)	0	2 (2.8)
Hypercoagulation	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Lymphadenitis	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Ear and labyrinth disorders	1 (2.6)	1 (2.9)	2 (2.8)
Ear pain	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Vertigo	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Eye disorders	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Vision blurred	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Gastrointestinal disorders	4 (10.5)	12 (35.3)	16 (22.2)
Abdominal discomfort	1 (2.6)	1 (2.9)	2 (2.8)
Abdominal pain	1 (2.6)	2 (5.9)	3 (4.2)
Aphthous ulcer	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Constipation	0	2 (5.9)	2 (2.8)
Diarrhoea	0	2 (5.9)	2 (2.8)
Flatulence	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Gastric ulcer	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Haemorrhoids	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Irritable bowel syndrome	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Nausea	2 (5.3)	2 (5.9)	4 (5.6)
Sensitivity of teeth	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Vomiting	0	1 (2.9)	1 (1.4)
General disorders and administration site conditions	11 (28.9)	12 (35.3)	23 (31.9)
Asthenia	1 (2.6)	1 (2.9)	2 (2.8)
Fatigue	1 (2.6)	2 (5.9)	3 (4.2)
Influenza like illness	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Injection site bruising	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Injection site discomfort	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Injection site erythema	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Injection site pain	7 (18.4)	4 (11.8)	11 (15.3)
Injection site pruritus	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Injection site rash	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Injection site reaction	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Non-cardiac chest pain	0	2 (5.9)	2 (2.8)

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

Number of Patients *a	Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)	Total (N=72) n (%)
Pain	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Puncture site pain	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Immune system disorders	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Seasonal allergy	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Infections and infestations	13 (34.2)	16 (47.1)	29 (40.3)
Bronchitis	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Cystitis	1 (2.6)	1 (2.9)	2 (2.8)
Diverticulitis	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Eye abscess	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Gastroenteritis	1 (2.6)	1 (2.9)	2 (2.8)
Gingival abscess	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Gingivitis	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Herpes zoster	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Infected bite	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Influenza	3 (7.9)	2 (5.9)	5 (6.9)
Localised infection	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Nasopharyngitis	4 (10.5)	3 (8.8)	7 (9.7)
Pneumonia	0	2 (5.9)	2 (2.8)
Sinusitis	3 (7.9)	3 (8.8)	6 (8.3)
Tonsillitis	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Upper respiratory tract infection	1 (2.6)	2 (5.9)	3 (4.2)
Urinary tract infection	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Vaginal infection	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Viral infection	0	2 (5.9)	2 (2.8)
Viral upper respiratory tract infection	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (7.9)	2 (5.9)	5 (6.9)
Contusion	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Gingival injury	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Iliotibial band syndrome	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Laceration	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Procedural pain	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Tooth fracture	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Investigations	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Electrocardiogram PR shortened	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Decreased appetite	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (15.8)	5 (14.7)	11 (15.3)
Arthralgia	0	2 (5.9)	2 (2.8)
Back pain	2 (5.3)	1 (2.9)	3 (4.2)

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

Number of Patients *a	Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)	Total (N=72) n (%)
Limb discomfort	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Musculoskeletal chest pain	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Musculoskeletal discomfort	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Musculoskeletal pain	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Myalgia	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Neck pain	1 (2.6)	2 (5.9)	3 (4.2)
Pain in extremity	1 (2.6)	1 (2.9)	2 (2.8)
Nervous system disorders	6 (15.8)	3 (8.8)	9 (12.5)
Burning sensation	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Dizziness	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Dysgeusia	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Headache	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Memory impairment	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Migraine	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Neuritis	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Paraesthesia	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Radiculopathy	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Psychiatric disorders	2 (5.3)	2 (5.9)	4 (5.6)
Anxiety	1 (2.6)	1 (2.9)	2 (2.8)
Depression	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Insomnia	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Renal and urinary disorders	2 (5.3)	2 (5.9)	4 (5.6)
Dysuria	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Pollakiuria	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Proteinuria	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Urethral caruncle	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (5.3)	2 (5.9)	4 (5.6)
Cough	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Paranasal sinus discomfort	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Rhinitis allergic	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Rhinorrhoea	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.6)	1 (2.9)	2 (2.8)
Blister	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Eczema	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Pruritus	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Surgical and medical procedures	1 (2.6)	2 (5.9)	3 (4.2)
Cholecystectomy	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Medical device removal	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Spinal corpectomy	0	1 (2.9)	1 (1.4)

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

Number of Patients *a	Placebo (N=38) n (%)	LY120mg (N=34) n (%)	Total (N=72) n (%)
Spinal operation	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Tenotomy	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Vascular disorders	1 (2.6)	0	1 (1.4)
Hypertension	1 (2.6)	0	1 (1.4)

Abbreviations: N = number of patients in population C;
n = number of patients in specified category;
TEAE = Treatment emergent adverse event.

MedDRA Version 19.1

*a - Patients may be counted in more than one category.
Recurrent episodes of the same TEAE (Preferred term) are counted only once within each patient.
Each patient is counted only once within a SOC.

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

Anhang G-Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE auf SOC und PT-Ebene in RCT REGAIN bei Patienten mit chronischer Migräne mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population C)

Number of Patients *a	Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Total (N=146) n (%)
Patients with any TEAE	58 (52.7)	25 (69.4)	83 (56.8)
Blood and lymphatic system disorders	2 (1.8)	0	2 (1.4)
Leukopenia	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Macrocytosis	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Neutropenia	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Cardiac disorders	2 (1.8)	0	2 (1.4)
Palpitations	2 (1.8)	0	2 (1.4)
Tachycardia	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Ear and labyrinth disorders	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Ear pain	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Eye disorders	3 (2.7)	1 (2.8)	4 (2.7)
Eye irritation	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Meibomian gland dysfunction	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Ocular hypertension	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Vision blurred	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	8 (7.3)	4 (11.1)	12 (8.2)
Abdominal discomfort	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Abdominal distension	1 (0.9)	1 (2.8)	2 (1.4)
Abdominal pain	2 (1.8)	0	2 (1.4)
Constipation	1 (0.9)	1 (2.8)	2 (1.4)
Diarrhoea	1 (0.9)	1 (2.8)	2 (1.4)
Diverticulum intestinal	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Dry mouth	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Gastritis	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Melaena	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Nausea	3 (2.7)	1 (2.8)	4 (2.7)
Odynophagia	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Tongue discolouration	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Toothache	1 (0.9)	0	1 (0.7)
General disorders and administration site conditions	14 (12.7)	10 (27.8)	24 (16.4)
Asthenia	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Discomfort	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Fatigue	2 (1.8)	3 (8.3)	5 (3.4)

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

Number of Patients *a	Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Total (N=146) n (%)
Influenza like illness	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Injection site erythema	2 (1.8)	0	2 (1.4)
Injection site haematoma	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Injection site irritation	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Injection site pain	7 (6.4)	7 (19.4)	14 (9.6)
Injection site rash	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Injection site reaction	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Injection site urticaria	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Immune system disorders	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Seasonal allergy	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Infections and infestations	17 (15.5)	5 (13.9)	22 (15.1)
Cystitis	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Erysipelas	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Erythema migrans	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Fungal infection	2 (1.8)	0	2 (1.4)
Influenza	2 (1.8)	0	2 (1.4)
Nasopharyngitis	5 (4.5)	1 (2.8)	6 (4.1)
Oral herpes	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Pelvic inflammatory disease	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Periodontitis	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Pharyngitis	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Pharyngitis streptococcal	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Tonsillitis	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Tooth abscess	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Upper respiratory tract infection	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Urinary tract infection	3 (2.7)	0	3 (2.1)
Viral pharyngitis	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Vulvovaginitis	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (3.6)	1 (2.8)	5 (3.4)
Ligament sprain	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Meniscus injury	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Post-traumatic neck syndrome	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Procedural pain	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Wound	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Investigations	2 (1.8)	1 (2.8)	3 (2.1)
Liver function test increased	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Weight decreased	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Weight increased	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.8)	2 (5.6)	4 (2.7)
Decreased appetite	1 (0.9)	2 (5.6)	3 (2.1)

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

Number of Patients *a	Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Total (N=146) n (%)
Gout	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (10.9)	5 (13.9)	17 (11.6)
Arthralgia	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Back pain	2 (1.8)	2 (5.6)	4 (2.7)
Bursitis	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Metatarsalgia	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Muscle spasms	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Musculoskeletal discomfort	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Myalgia	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Neck pain	3 (2.7)	2 (5.6)	5 (3.4)
Osteoarthritis	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Pain in extremity	3 (2.7)	1 (2.8)	4 (2.7)
Plantar fasciitis	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Colon cancer	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Nervous system disorders	14 (12.7)	5 (13.9)	19 (13.0)
Dizziness	4 (3.6)	1 (2.8)	5 (3.4)
Headache	3 (2.7)	1 (2.8)	4 (2.7)
Hypoaesthesia	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Lethargy	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Memory impairment	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Migraine	1 (0.9)	2 (5.6)	3 (2.1)
Paraesthesia	2 (1.8)	0	2 (1.4)
Presyncope	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Restless legs syndrome	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Somnolence	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Psychiatric disorders	5 (4.5)	1 (2.8)	6 (4.1)
Confusional state	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Depressed mood	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Depression	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Insomnia	1 (0.9)	1 (2.8)	2 (1.4)
Sleep disorder	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Suicidal ideation	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Renal and urinary disorders	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Nocturia	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Reproductive system and breast disorders	5 (4.5)	0	5 (3.4)
Amenorrhoea	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Breast tenderness	1 (0.9)	0	1 (0.7)

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

Number of Patients *a	Placebo (N=110) n (%)	LY120mg (N=36) n (%)	Total (N=146) n (%)
Dysmenorrhoea	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Dyspareunia	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Menstruation irregular	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Ovarian cyst	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (3.6)	5 (13.9)	9 (6.2)
Catarrh	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Cough	0	2 (5.6)	2 (1.4)
Dyspnoea	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Nasal congestion	2 (1.8)	0	2 (1.4)
Nasal discomfort	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Oropharyngeal pain	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Sinus congestion	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (3.6)	2 (5.6)	6 (4.1)
Acne	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Erythema	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Pruritus	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Rash	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Urticaria	3 (2.7)	0	3 (2.1)
Surgical and medical procedures	1 (0.9)	2 (5.6)	3 (2.1)
Breast prosthesis implantation	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Gastric polypectomy	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Large intestinal polypectomy	0	1 (2.8)	1 (0.7)
Tonsillectomy	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Vascular disorders	7 (6.4)	1 (2.8)	8 (5.5)
Hypertension	4 (3.6)	1 (2.8)	5 (3.4)
Hypotension	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Orthostatic hypotension	1 (0.9)	0	1 (0.7)
Vascular pain	1 (0.9)	0	1 (0.7)

Abbreviations: N = number of patients in population C;
n = number of patients in specified category;
TEAE = Treatment emergent adverse event.

MedDRA Version 19.1

*a - Patients may be counted in more than one category.
Recurrent episodes of the same TEAE (Preferred term) are counted only once within each patient.
Each patient is counted only once within a SOC.