Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fremanezumab (AJOVY®)

Teva GmbH

Modul 4 A

Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.05.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 8
Abbildungsverzeichnis ... 61
Abkürzungsverzeichnis ... 62
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 67
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 68
4.1.1 Fragestellung a ... 73
4.1.2 Fragestellung b ... 119
4.1.3 Fragestellung c ... 120
4.1.4 Unterstützend dargestellte Studien ... 159
4.2 Methodik ... 192
4.2.1 Fragestellung ... 192
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 202
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 203
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 203
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 203
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 204
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 205
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 206
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 207
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 207
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 208
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 234
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 235
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 236
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 239
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 242
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 242
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 242
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 242
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 244
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 245
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 247
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 248
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 248
4.3.1.2.1.1 HALO (CM)-Studie ... 273
4.3.1.2.1.2 HALO (EM)-Studie ... 288
4.3.1.2.1.3 FOCUS-Studie ... 302
4.3.1.2.1.4 TEV48125-CNS-30051-Studie ... 325

4.3.1.2.1.5 LBR-101-021-Studie ... 336
4.3.1.2.1.6 LBR-101-022-Studie ... 341
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 346
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 347
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 349
4.3.1.3.1.1 HALO (CM) – Überlebensrate – RCT ... 351
4.3.1.3.1.2 HALO (CM) – MMD – RCT ... 355
4.3.1.3.1.3 HALO (CM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD – RCT ... 360
4.3.1.3.1.4 HALO (CM) – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT ... 365
4.3.1.3.1.5 HALO (CM) – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT ... 370
4.3.1.3.1.6 HALO (CM) – MHD– RCT ... 375
4.3.1.3.1.7 HALO (CM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – RCT ... 380
4.3.1.3.1.8 HALO (CM) – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – RCT ... 384
4.3.1.3.1.9 HALO (CM) – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat – RCT ... 389
4.3.1.3.1.10 HALO (CM) – MAHMD – RCT ... 397
4.3.1.3.1.11 HALO (CM) – Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – RCT ... 402
4.3.1.3.1.12 HALO (CM) – HIT-6 – RCT ... 407
4.3.1.3.1.13 HALO (CM) – HIT-6-Responder – RCT ... 413
4.3.1.3.1.14 HALO (CM) – VAS des EQ-5D-5L – RCT ... 419
4.3.1.3.1.15 HALO (CM) – WPAI – RCT ... 425
4.3.1.3.1.16 HALO (CM) – MSQoL – RCT ... 443
4.3.1.3.1.17 HALO (CM) – MSQoL-Responder – RCT ... 453
4.3.1.3.1.18 HALO (CM) – UEs – RCT ... 468
4.3.1.3.1.19 HALO (CM) – Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT ... 498
4.3.1.3.1.20 HALO (CM) – SUEs – RCT ... 501
4.3.1.3.1.21 HALO (EM) – Überlebensrate – RCT ... 505
4.3.1.3.1.22 HALO (EM) – MMD – RCT ... 509
4.3.1.3.1.23 HALO (EM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – RCT ... 514
4.3.1.3.1.24 HALO (EM) – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT ... 519
4.3.1.3.1.25 HALO (EM) – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT ... 524
4.3.1.3.1.26 HALO (EM) – MHD– RCT ... 529
4.3.1.3.1.27 HALO (EM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – RCT ... 534
4.3.1.3.1.28 HALO (EM) – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – RCT ... 538
4.3.1.3.1.29 HALO (EM) – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat – RCT ... 543
4.3.1.3.1.30 HALO (EM) – MAHMD – RCT ... 551

4.3.1.3.1.31 HALO (EM) – Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – RCT ... 556
4.3.1.3.1.32 HALO (EM) – MIDAS – RCT ... 561
4.3.1.3.1.33 HALO (EM) – VAS des EQ-5D-5L – RCT ... 569
4.3.1.3.1.34 HALO (EM) – WPAI – RCT ... 575
4.3.1.3.1.35 HALO (EM) – MSQoL – RCT ... 594
4.3.1.3.1.36 HALO (EM) – MSQoL-Responder – RCT ... 604
4.3.1.3.1.37 HALO (EM) – UEs – RCT ... 619
4.3.1.3.1.38 HALO (EM) – Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT ... 649
4.3.1.3.1.39 HALO (EM) – SUEs – RCT ... 652
4.3.1.3.1.40 FOCUS – Überlebensrate – RCT ... 656
4.3.1.3.1.41 FOCUS – MMD – RCT ... 660
4.3.1.3.1.42 FOCUS – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – RCT ... 665
4.3.1.3.1.43 FOCUS – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT ... 669
4.3.1.3.1.44 FOCUS – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT ... 674
4.3.1.3.1.45 FOCUS – MHD – RCT ... 679
4.3.1.3.1.46 FOCUS – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – RCT ... 684
4.3.1.3.1.47 FOCUS – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – RCT ... 688
4.3.1.3.1.48 FOCUS – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat – RCT ... 693
4.3.1.3.1.49 FOCUS – MAHMD – RCT ... 701
4.3.1.3.1.50 FOCUS – Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – RCT ... 706
4.3.1.3.1.51 FOCUS – HIT-6 – RCT ... 711
4.3.1.3.1.52 FOCUS – HIT-6-Responder – RCT ... 717
4.3.1.3.1.53 FOCUS – MIDAS – RCT ... 723
4.3.1.3.1.54 FOCUS – VAS des EQ-5D-5L – RCT ... 731
4.3.1.3.1.55 FOCUS – WPAI – RCT ... 737
4.3.1.3.1.56 FOCUS – MSQoL – RCT ... 755
4.3.1.3.1.57 FOCUS – MSQoL-Responder – RCT ... 765
4.3.1.3.1.58 FOCUS – UEs – RCT ... 780
4.3.1.3.1.59 FOCUS – Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT ... 810
4.3.1.3.1.60 FOCUS – SUEs RCT ... 814
4.3.1.3.1.61 TEV48125-CNS-30051 – Überlebensrate – RCT ... 819
4.3.1.3.1.62 TEV48125-CNS-30051– MMD – RCT ... 821
4.3.1.3.1.63 TEV48125-CNS-30051 – Klinisch relevante Reduktion der MMD – RCT ... 824
4.3.1.3.1.64 TEV48125-CNS-30051 – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT ... 827
4.3.1.3.1.65 TEV48125-CNS-30051 – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT ... 830
4.3.1.3.1.66 TEV48125-CNS-30051 – MHD – RCT ... 833

4.3.1.3.1.67 TEV48125-CNS-30051 – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – RCT ... 836
4.3.1.3.1.68 TEV48125-CNS-30051 – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – RCT ... 839
4.3.1.3.1.69 TEV48125-CNS-30051 – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat – RCT ... 842
4.3.1.3.1.70 TEV48125-CNS-30051 – MAHMD – RCT ... 846
4.3.1.3.1.71 TEV48125-CNS-30051 – HIT-6 – RCT ... 849
4.3.1.3.1.72 TEV48125-CNS-30051 – MIDAS – RCT ... 852
4.3.1.3.1.73 TEV48125-CNS-30051 – VAS des EQ-5D-5L – RCT ... 857
4.3.1.3.1.74 TEV48125-CNS-30051 – WPAI – RCT ... 860
4.3.1.3.1.75 TEV48125-CNS-30051 – MSQoL – RCT ... 867
4.3.1.3.1.76 TEV48125-CNS-30051 – UEs – RCT ... 873
4.3.1.3.1.77 TEV48125-CNS-30051 – Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT ... 879
4.3.1.3.1.78 TEV48125-CNS-30051 – SUEs – RCT ... 881
4.3.1.3.1.79 LBR-101-021 – Überlebensrate – RCT ... 884
4.3.1.3.1.80 LBR-101-021 – MMD – RCT ... 886
4.3.1.3.1.81 LBR-101-021 – MHD – RCT ... 889
4.3.1.3.1.82 LBR-101-021 – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT ... 892
4.3.1.3.1.83 LBR-101-021 – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – RCT ... 896
4.3.1.3.1.84 LBR-101-021 – MAHMD – RCT ... 899
4.3.1.3.1.85 LBR101-021 – MIDAS – RCT ... 901
4.3.1.3.1.86 LBR-101-021 – UEs – RCT ... 904
4.3.1.3.1.87 LBR-101-021 – Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT ... 908
4.3.1.3.1.88 LBR-101-021 – SUEs – RCT ... 910
4.3.1.3.1.89 LBR-101-022 – Überlebensrate – RCT ... 913
4.3.1.3.1.90 LBR-101-022 – MMD – RCT ... 915
4.3.1.3.1.91 LBR-101-022 – MHD – RCT ... 918
4.3.1.3.1.92 LBR-101-022 – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT ... 921
4.3.1.3.1.93 LBR-101-022 – Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen pro Monat – RCT ... 924
4.3.1.3.1.94 LBR-101-022 – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat – RCT ... 927
4.3.1.3.1.95 LBR-101-022 – MAHMD – RCT ... 930
4.3.1.3.1.96 LBR101-022 – MIDAS – RCT ... 932
4.3.1.3.1.97 LBR-101-022 – UEs – RCT ... 935
4.3.1.3.1.98 LBR-101-022 – Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT ... 939
4.3.1.3.1.99 LBR-101-022 – SUEs – RCT ... 941
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 944
4.3.1.3.2.1 HALO (CM) – MMD ... 945
4.3.1.3.2.2 HALO (CM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion MMD ... 949
4.3.1.3.2.3 HALO (CM) – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat ... 954

4.3.1.3.2.4 HALO (CM) – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat ... 959
4.3.1.3.2.5 HALO (CM) – MHD ... 963
4.3.1.3.2.6 HALO (CM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD ... 969
4.3.1.3.2.7 HALO (CM) – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat ... 973
4.3.1.3.2.8 HALO (CM) – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photo- und Phonophobie pro Monat ... 977
4.3.1.3.2.9 HALO (CM) – MAHMD ... 987
4.3.1.3.2.10 HALO (CM) – Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat ... 994
4.3.1.3.2.11 HALO (CM) – HIT-6 ... 1001
4.3.1.3.2.12 HALO (CM) – HIT-6-Responder ... 1006
4.3.1.3.2.13 HALO (CM) – VAS des EQ-5D-5L ... 1012
4.3.1.3.2.14 HALO (CM) – WPAI ... 1016
4.3.1.3.2.15 HALO (CM) – MSQoL ... 1031
4.3.1.3.2.16 HALO (CM) – MSQoL-Responder ... 1046
4.3.1.3.2.17 HALO (CM) – UEs ... 1069
4.3.1.3.2.18 HALO (CM) – UEs von besonderem Interesse ... 1074
4.3.1.3.2.19 HALO (CM) – Therapieabbruch aufgrund von UE ... 1078
4.3.1.3.2.20 HALO (CM) – SUE ... 1083
4.3.1.3.2.21 HALO (EM) – MMD ... 1087
4.3.1.3.2.22 HALO (EM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD ... 1093
4.3.1.3.2.23 HALO (EM) – MHD ... 1098
4.3.1.3.2.24 HALO (EM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD ... 1105
4.3.1.3.2.25 HALO (EM) – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat ... 1110
4.3.1.3.2.26 HALO (EM) – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat ... 1114
4.3.1.3.2.27 HALO (EM) – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat ... 1120
4.3.1.3.2.28 HALO (EM) – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photo- und Phonophobie pro Monat ... 1125
4.3.1.3.2.29 HALO (EM) – MAHMD ... 1133
4.3.1.3.2.30 HALO (EM) – Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat ... 1140
4.3.1.3.2.31 HALO (EM) – MIDAS ... 1146
4.3.1.3.2.32 HALO (EM) – VAS des EQ-5D-5L ... 1156
4.3.1.3.2.33 HALO (EM) – WPAI ... 1160
4.3.1.3.2.34 HALO (EM) – MSQoL ... 1179
4.3.1.3.2.35 HALO (EM) – MSQoL-Responder ... 1194
4.3.1.3.2.36 HALO (EM) – UEs ... 1223
4.3.1.3.2.37 HALO (EM) – UEs von besonderem Interesse ... 1228
4.3.1.3.2.38 HALO (EM) – Therapieabbruch aufgrund von UE ... 1232
4.3.1.3.2.39 HALO (EM) – SUE ... 1237

4.3.1.3.2.40 FOCUS – MMD ... 1242
4.3.1.3.2.41 FOCUS – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD 1251
4.3.1.3.2.42 FOCUS – MHD ... 1262
4.3.1.3.2.43 FOCUS – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD 1273
4.3.1.3.2.44 FOCUS – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat ... 1280
4.3.1.3.2.45 FOCUS – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat ... 1291
4.3.1.3.2.46 FOCUS – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat ... 1298
4.3.1.3.2.47 FOCUS – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photo- und Phonophobie pro Monat ... 1305
4.3.1.3.2.48 FOCUS – MAHMD ... 1325
4.3.1.3.2.49 FOCUS – Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat ... 1333
4.3.1.3.2.50 FOCUS – HIT-6 ... 1344
4.3.1.3.2.51 FOCUS – HIT-6-Responder ... 1352
4.3.1.3.2.52 FOCUS – MIDAS ... 1360
4.3.1.3.2.53 FOCUS – VAS des EQ-5D-5L ... 1377
4.3.1.3.2.54 FOCUS – WPAI ... 1386
4.3.1.3.2.55 FOCUS – MSQoL ... 1417
4.3.1.3.2.56 FOCUS – MSQoL-Responder ... 1449
4.3.1.3.2.57 FOCUS – UEs ... 1493
4.3.1.3.2.58 FOCUS – UEs von besonderem Interesse ... 1500
4.3.1.3.2.59 FOCUS – Therapieabbruch aufgrund von UE ... 1507
4.3.1.3.2.60 FOCUS – SUEs ... 1513
4.3.1.3.2.61 TEV48125-CNS-30051 – MMD ... 1520
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 1525
4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der HALO (CM) und HALO (EM)-Studie ... 1525
4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung der FOCUS-Studie ... 1541
4.3.1.3.3.3 Zusammenfassung der TEV48125-CNS-30051-Studie ... 1556
4.3.1.3.3.4 Zusammenfassung der LBR-101-021-Studie ... 1570
4.3.1.3.3.5 Zusammenfassung der LBR-101-022-Studie ... 1575
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 1580
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 1580
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 1580
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 1580
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 1581
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 1581
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 1583
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 1584
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 1584
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 1584
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 1585
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 1585

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 1586
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 1586
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 1586
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 1587
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 1587
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 1587
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 1588
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 1588
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 1588
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 1588
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 1589
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 1630
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 1630
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 1630
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 1630
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 1631
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 1631
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 1632
4.7 Referenzliste ... 1634
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 1641
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 1644
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 1646
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 1647
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 1654
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 1737

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz pro Population 68
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa-Population der HALO (CM)-Studie 76
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa-Population der HALO (CM)-Studien 78
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der mITTa-Population der HALO (CM)-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators 93
Tabelle 4-5: Subgruppenergebnisse der der mITTa-Population HALO (CM)-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators 93
Tabelle 4-6: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa-Population der der HALO (EM)-Studie 98
Tabelle 4-7: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa-Population der HALO (EM)-Studien 100
Tabelle 4-8: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der HALO (EM)-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators 116
Tabelle 4-9: Subgruppenergebnisse der der mITTa-Population HALO (EM)-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators 116
Tabelle 4-10: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTc-Population der FOCUS-Studie 124
Tabelle 4-11: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTc-Patientenpopulation der FOCUS-Studie 126
Tabelle 4-12: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der mITTc-Population der FOCUS-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators 149
Tabelle 4-13: Subgruppenergebnisse der mITTc-Population der FOCUS-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators 150
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der Studie TEV48125-CNS-30051 162
Tabelle 4-15: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „MMD“ der Studie TEV48125-CNS-30051 173
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der Ergebnisse für den Endpunkt „MMD“ der Studie TEV48125-CNS-30051 174
Tabelle 4-17: Signifikante Ergebnisse der ITT-Population der LBR-101-021-Studie 177
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der LBR-101-021-Studie 178
Tabelle 4-19: Signifikante Ergebnisse der ITT-Population der LBR-101-022-Studie 185
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der LBR-101-022-Studie 186

Tabelle 4-21: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz pro Population 193
Tabelle 4-22: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der FOCUS-Studie 196
Tabelle 4-23: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der HALO (CM)-Studie 197
Tabelle 4-24: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der HALO (EM)-Studie 198
Tabelle 4-25: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie TEV48125-CNS-30051 199
Tabelle 4-26: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der LBR-101-021-Studie 200
Tabelle 4-27: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der LBR-101-022-Studie 201
Tabelle 4-28: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien (RCT) 202
Tabelle 4-29: HALO (CM) – Patientencharakteristika zu Baseline 209
Tabelle 4-30: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der HALO (CM)-Studie 210
Tabelle 4-31: HALO (EM) – Patientencharakteristika zu Baseline 212
Tabelle 4-32: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der HALO (EM)-Studie 213
Tabelle 4-33: FOCUS – Patientencharakteristika zu Baseline 215
Tabelle 4-34: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der FOCUS-Studie 216
Tabelle 4-35: LBR-101-021 – Patientencharakteristika zu Baseline 218
Tabelle 4-36: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der LBR-101-021-Studie 218
Tabelle 4-37: LBR-101-022 – Patientencharakteristika zu Baseline 219
Tabelle 4-38: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der LBR-101-022-Studie 219
Tabelle 4-39: TEV48125-CNS-30051 – Patientencharakteristika zu Baseline 220
Tabelle 4-40: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie TEV48125-CNS-30051 221
Tabelle 4-41: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-42: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 244
Tabelle 4-43: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246

Tabelle 4-44: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 247
Tabelle 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen der HALO (CM)-Studie (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen der HALO (CM)-Studie (mITTa-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 278
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen der HALO (EM)-Studie ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen der HALO (EM)-Studie (mITTa-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 292
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen der FOCUS-Studie (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 304
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen der FOCUS-Studie (mITTc-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 308
Tabelle 4-53: Versagen auf vorherige Therapien innerhalb der mITTc der FOCUS-Studie . 313
Tabelle 4-54: Anzahl der Patienten mit einem Nichtansprechen auf ≥ 2, 3 und 4 Wirkstoffklassen inklusive Valproinsäure innerhalb der mITTc der FOCUS-Studie 314
Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie TEV48125-CNS-30051: Patienten mit chronischer Migräne – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 327
Tabelle 4-56: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie TEV48125-CNS-30051: Patienten mit episodischer Migräne – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 329
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulationen der LBR-101-021-Studie – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 337
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen der LBR-101-022-Studie – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 342
Tabelle 4-59: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 346
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 347
Tabelle 4-61: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“ 351
Tabelle 4-62: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 351
Tabelle 4-63: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**Tagebucheinträge– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 353
Tabelle 4-64: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**Tagebucheinträge– mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 354
Tabelle 4-65: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung der durchschnittlichen MMD“ 355

Tabelle 4-66: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 356

Tabelle 4-67: HALO (CM) – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 357

Tabelle 4-68: HALO (CM) – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 358

Tabelle 4-69: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “ Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ 360

Tabelle 4-70: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 360

Tabelle 4-71: HALO (CM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 362

Tabelle 4-72: HALO (CM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 363

Tabelle 4-73: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 365

Tabelle 4-74: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 366

Tabelle 4-75: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 367

Tabelle 4-76: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 368

Tabelle 4-77: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 370

Tabelle 4-78: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 371

Tabelle 4-79: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 372

Tabelle 4-80: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen **Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere** – **mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 373

Tabelle 4-81: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der MHD“..... 375
Tabelle 4-82: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 376
Tabelle 4-83: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MHD – **ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 377
Tabelle 4-84: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MHD** – **mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 378
Tabelle 4-85: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “ Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“..... 380
Tabelle 4-86: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 380
Tabelle 4-87: HALO (CM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 381
Tabelle 4-88: HALO (CM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 382
Tabelle 4-89: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“..... 384
Tabelle 4-90: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 385
Tabelle 4-91: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 386
Tabelle 4-92: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen **Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 387
Tabelle 4-93: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“..... 389
Tabelle 4-94: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 389
Tabelle 4-95: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 391

Tabelle 4-96: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 392

Tabelle 4-97: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 394

Tabelle 4-98: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 395

Tabelle 4-99: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der MAHMD“ 397

Tabelle 4-100: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 398

Tabelle 4-101: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MAHMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 399

Tabelle 4-102: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MAHMD **– mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 400

Tabelle 4-103: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ 402

Tabelle 4-104: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 403

Tabelle 4-105: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 404

Tabelle 4-106: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 405

Tabelle 4-107: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im HIT-6“ 407

Tabelle 4-108: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 408

Tabelle 4-109: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 408

Tabelle 4-110: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6– mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 409

Tabelle 4-111: HALO (CM) – Ergebnisse für „Veränderung im **HIT-6 – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 410

Tabelle 4-112: HALO (CM) – Ergebnisse für „Veränderung im **HIT-6 – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 411
Tabelle 4-113: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “HIT-6 Responder“ 413
Tabelle 4-114: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HIT-6 Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 414
Tabelle 4-115: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6 – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 415
Tabelle 4-116: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6 – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 415
Tabelle 4-117: HALO (CM) – Ergebnisse für „**HIT-6 Responder – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 416
Tabelle 4-118: HALO (CM) – Ergebnisse für „**HIT-6 Responder – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 417
Tabelle 4-119: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ 419
Tabelle 4-120: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 420
Tabelle 4-121: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**EQ-5D-5L VAS – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 420
Tabelle 4-122: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**EQ-5D-5L VAS – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 421
Tabelle 4-123: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 422
Tabelle 4-124: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 423
Tabelle 4-125: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im WPAI“ 425
Tabelle 4-126: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im WPAI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 426
Tabelle 4-127: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Absentismus) – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 427
Tabelle 4-128: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Absentismus) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 427
Tabelle 4-129: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Absentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 428
Tabelle 4-130: HALO (CM) – Ergebnisse für „Veränderung im **WPAI (Absentismus) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 429
Tabelle 4-131: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Präsentismus) – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 430
Tabelle 4-132: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Präsentismus) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 431

Tabelle 4-133: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Präsentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 432

Tabelle 4-134: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Präsentismus) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 433

Tabelle 4-135: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 434

Tabelle 4-136: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 435

Tabelle 4-137: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 436

Tabelle 4-138: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 437

Tabelle 4-139: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 438

Tabelle 4-140: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 439

Tabelle 4-141: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 440

Tabelle 4-142: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 441

Tabelle 4-143: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im MSQoL“..... 443

Tabelle 4-144: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 444

Tabelle 4-145: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 445

Tabelle 4-146: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 445

Tabelle 4-147: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 446

Tabelle 4-148: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 447

Tabelle 4-149: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 448

Tabelle 4-150: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 449

Tabelle 4-151: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 450

Tabelle 4-152: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 451

Tabelle 4-153: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “MSQoL-Responder“ 453

Tabelle 4-154: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MSQoL-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 454

Tabelle 4-155: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 455

Tabelle 4-156: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 456

Tabelle 4-157: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 457

Tabelle 4-158: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 458

Tabelle 4-159: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 459

Tabelle 4-160: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 460

Tabelle 4-161: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 461

Tabelle 4-162: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 462

Tabelle 4-163: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 463

Tabelle 4-164: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 464

Tabelle 4-165: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 465

Tabelle 4-166: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 466

Tabelle 4-167: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “UEs“ 468

Tabelle 4-168: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 470

Tabelle 4-169: HALO (CM) – Ergebnisse für **„UEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 470

Tabelle 4-170: HALO (CM) – Ergebnisse für **„UEs – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 472

Tabelle 4-171: HALO (CM) – Ergebnisse für **„UEs von besonderem Interesse – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 475

Tabelle 4-172: HALO (CM) – Ergebnisse für **„UEs von besonderem Interesse – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 476

Tabelle 4-173: HALO (CM) – Ergebnisse für **„UEs gemäß Systemorganklassen – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 477

Tabelle 4-174: HALO (CM) – Ergebnisse für **„UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 486

Tabelle 4-175: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “Therapieabbrüche aufgrund von UEs“..... 498

Tabelle 4-176: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 498

Tabelle 4-177: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 499

Tabelle 4-178: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 500

Tabelle 4-179: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes “SUEs“..... 501

Tabelle 4-180: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 502

Tabelle 4-181: HALO (CM) – Ergebnisse für **„SUEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 503

Tabelle 4-182: HALO (CM) – Ergebnisse für **„SUEs – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 504

Tabelle 4-183: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“..... 505

Tabelle 4-184: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 505

Tabelle 4-185: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**Tagebucheinträge– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 507

Tabelle 4-186: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**Tagebucheinträge – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 508

Tabelle 4-187: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung der durchschnittlichen MMD“ 509

Tabelle 4-188: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 510

Tabelle 4-189: HALO (EM) – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 511

Tabelle 4-190: HALO (EM) – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD – mITTa – Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 512

Tabelle 4-191: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ 514

Tabelle 4-192: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 515

Tabelle 4-193: HALO (EM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 516

Tabelle 4-194: HALO (EM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 517

Tabelle 4-195: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 519

Tabelle 4-196: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 520

Tabelle 4-197: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 521

Tabelle 4-198: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 522

Tabelle 4-199: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 524

Tabelle 4-200: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 525

Tabelle 4-201: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 526

Tabelle 4-202: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 527

Tabelle 4-203: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der MHD“ 529

Tabelle 4-204: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 530

Tabelle 4-205: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MHD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 531

Tabelle 4-206: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MHD – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 532

Tabelle 4-207: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ 534

Tabelle 4-208: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 534

Tabelle 4-209: HALO (EM) – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD **– ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 535

Tabelle 4-210: HALO (EM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 536

Tabelle 4-211: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ 538

Tabelle 4-212: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 539

Tabelle 4-213: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 540

Tabelle 4-214: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 541

Tabelle 4-215: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ 543

Tabelle 4-216: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 544

Tabelle 4-217: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 545

Tabelle 4-218: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 546

Tabelle 4-219: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 548

Tabelle 4-220: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 549

Tabelle 4-221: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “ Mittlere Veränderung der MAHMD“ 551

Tabelle 4-222: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 552

Tabelle 4-223: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MAHMD **– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 553

Tabelle 4-224: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MAHMD **– mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 554

Tabelle 4-225: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “ Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ 556

Tabelle 4-226: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 557

Tabelle 4-227: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 558

Tabelle 4-228: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 559

Tabelle 4-229: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im MIDAS“ 561

Tabelle 4-230: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 562

Tabelle 4-231: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**MIDAS – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 563

Tabelle 4-232: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**MIDAS – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 563

Tabelle 4-233: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 564

Tabelle 4-234: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 565

Tabelle 4-235: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 566

Tabelle 4-236: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 567

Tabelle 4-237: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ 569

Tabelle 4-238: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L-5L“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 570

Tabelle 4-239: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**EQ-5D-5L VAS – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 570

Tabelle 4-240: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**EQ-5D-5L VAS – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 571

Tabelle 4-241: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 572

Tabelle 4-242: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 573

Tabelle 4-243: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im WPAI“..... 575

Tabelle 4-244: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im WPAI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 576

Tabelle 4-245: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Absentismus) – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 577

Tabelle 4-246: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Absentismus) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 578

Tabelle 4-247: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Absentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 579

Tabelle 4-248: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Absentismus) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 580

Tabelle 4-249: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Präsentismus) – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 581

Tabelle 4-250: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Präsentismus) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 582

Tabelle 4-251: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Präsentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 583

Tabelle 4-252: HALO (EM) – Ergebnisse für „Veränderung im **WPAI (Präsentismus) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... 584

Tabelle 4-253: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 585

Tabelle 4-254: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 586

Tabelle 4-255: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 587

Tabelle 4-256: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 4-257: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 589

Tabelle 4-258: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 590

Tabelle 4-259: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 591

Tabelle 4-260: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 4-261: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im MSQoL“ 594

Tabelle 4-262: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 595

Tabelle 4-263: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 596

Tabelle 4-264: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 596

Tabelle 4-265: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 597

Tabelle 4-266: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 598

Tabelle 4-267: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 599

Tabelle 4-268: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 600

Tabelle 4-269: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 601

Tabelle 4-270: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 602

Tabelle 4-271: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “MSQoL-Responder“. 604

Tabelle 4-272: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MSQoL-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 605

Tabelle 4-273: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 606

Tabelle 4-274: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 607

Tabelle 4-275: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 608

Tabelle 4-276: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 609

Tabelle 4-277: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 610

Tabelle 4-278: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 611

Tabelle 4-279: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 612

Tabelle 4-280: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 613

Tabelle 4-281: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 614

Tabelle 4-282: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 615

Tabelle 4-283: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 616

Tabelle 4-284: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 617
Tabelle 4-285: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “UEs“ 619
Tabelle 4-286: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 621
Tabelle 4-287: HALO (EM) – Ergebnisse für **„UEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 621
Tabelle 4-288: HALO (EM) – Ergebnisse für **„UEs – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 624
Tabelle 4-289: HALO (EM) – Ergebnisse für **„UEs von besonderem Interesse – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 626
Tabelle 4-290: HALO (EM) – Ergebnisse für **„UEs von besonderem Interesse – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 627
Tabelle 4-291: HALO (EM) – Ergebnisse für **„UEs gemäß Systemorganklassen – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 628
Tabelle 4-292: HALO (EM) – Ergebnisse für **„UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 637
Tabelle 4-293: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ 649
Tabelle 4-294: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 649
Tabelle 4-295: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 650
Tabelle 4-296: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 651
Tabelle 4-297: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes “SUEs“ 652
Tabelle 4-298: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 653
Tabelle 4-299: HALO (EM) – Ergebnisse für **„SUEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 654
Tabelle 4-300: HALO (EM) – Ergebnisse für **„SUEs – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 655
Tabelle 4-301: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“ 656
Tabelle 4-302: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 656
Tabelle 4-303: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**Tagebucheinträge– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 658
Tabelle 4-304: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**Tagebucheinträge – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 659

Tabelle 4-305: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung der durchschnittlichen MMD“ ... 660

Tabelle 4-306: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 661

Tabelle 4-307: FOCUS – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 662

Tabelle 4-308: FOCUS – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 663

Tabelle 4-309: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ ... 665

Tabelle 4-310: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 665

Tabelle 4-311: FOCUS – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 666

Tabelle 4-312: FOCUS – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 667

Tabelle 4-313: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ . 669

Tabelle 4-314: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 670

Tabelle 4-315: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 671

Tabelle 4-316: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 672

Tabelle 4-317: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ ... 674

Tabelle 4-318: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 675

Tabelle 4-319: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 676

Tabelle 4-320: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen **Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 677

Tabelle 4-321: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der MHD“ 679
Tabelle 4-322: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MDH“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 680
Tabelle 4-323: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MDH – **ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 681
Tabelle 4-324: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MHD – **mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 682
Tabelle 4-325: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “ Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ 684
Tabelle 4-326: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 684
Tabelle 4-327: FOCUS – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 685
Tabelle 4-328: FOCUS – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit **≥ 50 % Reduktion der MHD** – **mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 686
Tabelle 4-329: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ 688
Tabelle 4-330: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 689
Tabelle 4-331: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 690
Tabelle 4-332: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen **Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 691
Tabelle 4-333: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ 693
Tabelle 4-334: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 694
Tabelle 4-335: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 695
Tabelle 4-336: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 696

Tabelle 4-337: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 698

Tabelle 4-338: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photo- oder Phonophobie – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 699

Tabelle 4-339: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der MAHMD“ 701

Tabelle 4-340: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 702

Tabelle 4-341: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MAHMD **– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 703

Tabelle 4-342: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MAHMD **– mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 704

Tabelle 4-343: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ 706

Tabelle 4-344: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 707

Tabelle 4-345: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 708

Tabelle 4-346: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel . 709

Tabelle 4-347: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im HIT-6“... 711

Tabelle 4-348: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 712

Tabelle 4-349: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 713

Tabelle 4-350: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6– mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 713

Tabelle 4-351: FOCUS – Ergebnisse für „Veränderung im **HIT-6 – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 714

Tabelle 4-352: FOCUS – Ergebnisse für „Veränderung im **HIT-6 – mITTc- Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 715

Tabelle 4-353: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “HIT-6 Responder“..... 717

Tabelle 4-354: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HIT-6 Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 718

Tabelle 4-355: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 719
Tabelle 4-356: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6– mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 719
Tabelle 4-357: FOCUS – Ergebnisse für „**HIT-6 Responder – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 720
Tabelle 4-358: FOCUS – Ergebnisse für „**HIT-6 Responder – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 721
Tabelle 4-359: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im MIDAS“ 723
Tabelle 4-360: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 724
Tabelle 4-361: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**MIDAS– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 725
Tabelle 4-362: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**MIDAS – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 725
Tabelle 4-363: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 726
Tabelle 4-364: FOCUS – Ergebnisse für **Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 727
Tabelle 4-365: FOCUS – Ergebnisse für **Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 728
Tabelle 4-366: FOCUS – Ergebnisse für **Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 729
Tabelle 4-367: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ 731
Tabelle 4-368: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 732
Tabelle 4-369: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**EQ-5D-5L VAS – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 732
Tabelle 4-370: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**EQ-5D-5L VAS – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 733
Tabelle 4-371: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 734
Tabelle 4-372: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 735
Tabelle 4-373: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im WPAI“ 737
Tabelle 4-374: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im WPAI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 738
Tabelle 4-375: FOCUS – **Rücklaufquoten** für **„WPAI (Absentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 739

Tabelle 4-376: FOCUS – **Rücklaufquoten** für **„WPAI (Absentismus) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 739

Tabelle 4-377: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Absentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 740

Tabelle 4-378: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Absentismus) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 741

Tabelle 4-379: FOCUS – **Rücklaufquoten** für **„WPAI (Präsentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 742

Tabelle 4-380: FOCUS – **Rücklaufquoten** für **„WPAI (Präsentismus) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 743

Tabelle 4-381: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Präsentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 744

Tabelle 4-382: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Präsentismus) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... 745

Tabelle 4-383: FOCUS – Rücklaufquoten für „**WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-** ... 746

Tabelle 4-384: FOCUS – Rücklaufquoten für „**WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTc- Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 747

Tabelle 4-385: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 748

Tabelle 4-386: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 749

Tabelle 4-387: FOCUS – **Rücklaufquoten** für **„WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 750

Tabelle 4-388: FOCUS – **Rücklaufquoten** für **„WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 751

Tabelle 4-389: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 752

Tabelle 4-390: FOCUS – Ergebnisse für „Veränderung im **WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung) – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 753

Tabelle 4-391: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im MSQoL“ 755

Tabelle 4-392: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 756

Tabelle 4-393: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 757

Tabelle 4-394: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 757

Tabelle 4-395: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 758

Tabelle 4-396: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 759

Tabelle 4-397: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 760

Tabelle 4-398: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 761

Tabelle 4-399: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 762

Tabelle 4-400: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 763

Tabelle 4-401: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “MSQoL-Responder“ 765

Tabelle 4-402: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MSQoL-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 766

Tabelle 4-403: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 767

Tabelle 4-404: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 768

Tabelle 4-405: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 769

Tabelle 4-406: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 770

Tabelle 4-407: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 771

Tabelle 4-408: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 772

Tabelle 4-409: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 773

Tabelle 4-410: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 774

Tabelle 4-411: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 775

Tabelle 4-412: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 776

Tabelle 4-413: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 777

Tabelle 4-414: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 778

Tabelle 4-415: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “UEs“ 780

Tabelle 4-416: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 782

Tabelle 4-417: FOCUS – Ergebnisse für **„UEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 783

Tabelle 4-418: FOCUS – Ergebnisse für **„UEs – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 785

Tabelle 4-419: FOCUS – Ergebnisse für **„UEs von besonderem Interesse – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 787

Tabelle 4-420: FOCUS – Ergebnisse für **„UEs von besonderem Interesse – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 788

Tabelle 4-421: FOCUS – Ergebnisse für **„UEs gemäß Systemorganklassen – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 789

Tabelle 4-422: FOCUS – Ergebnisse für **„UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 799

Tabelle 4-423: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “Therapieabbrüche aufgrund von UEs“..... 810

Tabelle 4-424: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 810

Tabelle 4-425: FOCUS – Ergebnisse für **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 811

Tabelle 4-426: FOCUS – Ergebnisse für **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 812

Tabelle 4-427: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes “SUEs“..... 814

Tabelle 4-428: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 815

Tabelle 4-429: FOCUS – Ergebnisse für **„SUEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 816

Tabelle 4-430: FOCUS – Ergebnisse für **„SUEs – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 817

Tabelle 4-431: TEV48125-CNS-30051-Studie – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“ 819

Tabelle 4-432: TEV48125-CNS-30051-Studie – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 819

Tabelle 4-433: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung der durchschnittlichen MMD“ 821

Tabelle 4-434: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 822

Tabelle 4-435: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 823

Tabelle 4-436: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Reduktion um ≥ 50 % der durchschnittlichen MMD“ 824

Tabelle 4-437: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Reduktion um ≥ 50 % der durchschnittlichen MMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 824

Tabelle 4-438: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Anteil der Patient**en mit klinisch relevanter Reduktion um ≥ 50 % der durchschnittlichen MMD**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 825

Tabelle 4-439: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 827

Tabelle 4-440: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 828

Tabelle 4-441: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen **Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 828

Tabelle 4-442: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 830

Tabelle 4-443: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 831

Tabelle 4-444: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 831

Tabelle 4-445: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der MHD“ 833

Tabelle 4-446: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 834

Tabelle 4-447: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MHD**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 834

Tabelle 4-448: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “ Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ 836

Tabelle 4-449: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 836

Tabelle 4-450: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 837

Tabelle 4-451: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ 839

Tabelle 4-452: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 840

Tabelle 4-453: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 840

Tabelle 4-454: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ 842

Tabelle 4-455: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 842

Tabelle 4-456: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 843

Tabelle 4-457: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 844

Tabelle 4-458: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “ Mittlere Veränderung der MAHMD“ 846

Tabelle 4-459: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 846

Tabelle 4-460: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MAHMD**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 847

Tabelle 4-461: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im HIT-6“ 849

Tabelle 4-462: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 850
Tabelle 4-463: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Veränderung im **HIT-6**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 850
Tabelle 4-464: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im MIDAS“ 852
Tabelle 4-465: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 853
Tabelle 4-466: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Veränderung im **MIDAS (Gesamtscore)**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 854
Tabelle 4-467: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Veränderung im **MIDAS (Grad der Behinderung)**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 854
Tabelle 4-468: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“..... 857
Tabelle 4-469: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 858
Tabelle 4-470: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Veränderung der **VAS des EQ-5D-5L**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 858
Tabelle 4-471: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im WPAI“ 860
Tabelle 4-472: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im WPAI“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 861
Tabelle 4-473: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Absentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 862
Tabelle 4-474: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Präsentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 863
Tabelle 4-475: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 864
Tabelle 4-476: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 865
Tabelle 4-477: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im MSQoL“ 867
Tabelle 4-478: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 868
Tabelle 4-479: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... 869
Tabelle 4-480: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 870

Tabelle 4-481: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 871
Tabelle 4-482: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “UEs“ 873
Tabelle 4-483: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 874
Tabelle 4-484: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**UEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 875
Tabelle 4-485: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**UEs von besonderem Interesse**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 875
Tabelle 4-486: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**UEs gemäß Systemorganklassen**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 876
Tabelle 4-487: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ 879
Tabelle 4-488: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 879
Tabelle 4-489: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**Therapieabbrüche aufgrund von UEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 880
Tabelle 4-490: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes “SUEs“ 881
Tabelle 4-491: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 882
Tabelle 4-492: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**SUEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 882
Tabelle 4-493: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“ 884
Tabelle 4-494: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 884
Tabelle 4-495: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung der durchschnittlichen MMD“ 886
Tabelle 4-496: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 887
Tabelle 4-497: LBR-101-021 – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 887
Tabelle 4-498: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der MHD“ 889
Tabelle 4-499: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 890
Tabelle 4-500: LBR-101-021 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MHD** – **ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 891

Tabelle 4-501: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 892

Tabelle 4-502: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 893

Tabelle 4-503: LBR-101-021 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 894

Tabelle 4-504: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ 896

Tabelle 4-505: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 897

Tabelle 4-506: LBR-101-021 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 898

Tabelle 4-507: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der MAHMD“ 899

Tabelle 4-508: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 899

Tabelle 4-509: LBR-101-021 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MAHMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 900

Tabelle 4-510: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im MIDAS“ 901

Tabelle 4-511: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 902

Tabelle 4-512: LBR-101-021 – Ergebnisse für „Veränderung im **MIDAS – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 903

Tabelle 4-513: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes “UEs“..... 904

Tabelle 4-514: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 905

Tabelle 4-515: LBR-101-021 – Ergebnisse für „**UEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 905

Tabelle 4-516: LBR-101-021 – Ergebnisse für „**UEs gemäß Systemorganklassen**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 906

Tabelle 4-517: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes “Therapieabbrüche aufgrund von UEs“..... 908

Tabelle 4-518: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 908

Tabelle 4-519: LBR-101-021 – Ergebnisse für „**Therapieabbrüche aufgrund von UEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 909
Tabelle 4-520: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes “SUEs“ 910
Tabelle 4-521: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 911
Tabelle 4-522: LBR-101-021 – Ergebnisse für „**SUEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 911
Tabelle 4-523: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“ 913
Tabelle 4-524: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 913
Tabelle 4-525: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung der durchschnittlichen MMD“ 915
Tabelle 4-526: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 916
Tabelle 4-527: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 916
Tabelle 4-528: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der MHD“ 918
Tabelle 4-529: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 919
Tabelle 4-530: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MHD** – **ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 919
Tabelle 4-531: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 921
Tabelle 4-532: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 922
Tabelle 4-533: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 923
Tabelle 4-534: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen“ 924
Tabelle 4-535: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 925
Tabelle 4-536: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 926

Tabelle 4-537: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ 927

Tabelle 4-538: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 927

Tabelle 4-539: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 928

Tabelle 4-540: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 929

Tabelle 4-541: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes “Mittlere Veränderung der MAHMD“ 930

Tabelle 4-542: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 930

Tabelle 4-543: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MAHMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 931

Tabelle 4-544: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes “Veränderung im MIDAS“ 932

Tabelle 4-545: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 933

Tabelle 4-546: LBR-101-022 – Ergebnisse für „**Veränderung im MIDAS**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 934

Tabelle 4-547: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes “UEs“ 935

Tabelle 4-548: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 936

Tabelle 4-549: LBR-101-022 – Ergebnisse für „**UEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 936

Tabelle 4-550: LBR-101-022 – Ergebnisse für „**UEs gemäß Systemorganklassen**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 937

Tabelle 4-551: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes “Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ 939

Tabelle 4-552: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 939

Tabelle 4-553: LBR-101-022 – Ergebnisse für „**Therapieabbrüche aufgrund von UEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 940

Tabelle 4-554: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes “SUEs“ 941

Tabelle 4-555: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 942

Tabelle 4-556: LBR-101-022 – Ergebnisse für „**SUEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 942
Tabelle 4-557: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – ITT-Population** 945
Tabelle 4-558: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – mITTa-Population** 947
Tabelle 4-559: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD„ – ITT-Population** 949
Tabelle 4-560: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – ITT-Population** 950
Tabelle 4-561: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – mITTa-Population** 952
Tabelle 4-562: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population** 954
Tabelle 4-563: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population** 955
Tabelle 4-564: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – mITTa-Population** 957
Tabelle 4-565: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population** 959
Tabelle 4-566: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – mITTa-Population** 961
Tabelle 4-567: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – ITT-Population** 963
Tabelle 4-568: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – ITT-Population** 964
Tabelle 4-569: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – mITTa-Population** 966
Tabelle 4-570: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – mITTa-Population** 967
Tabelle 4-571: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ – ITT-Population** 969

Tabelle 4-572: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ – mITTa-Population** ... 971

Tabelle 4-573: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ – ITT-Population** ... 973

Tabelle 4-574: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ – mITTa-Population** ... 975

Tabelle 4-575: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – ITT-Population** ... 977

Tabelle 4-576: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – ITT-Population** ... 978

Tabelle 4-577: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – mITTa-Population** ... 980

Tabelle 4-578: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – mITTa-Population** ... 981

Tabelle 4-579: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Phonophobie oder Photophobie“ – ITT-Population** ... 983

Tabelle 4-580: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Phonophobie oder Photophobie“ – mITTa-Population** ... 985

Tabelle 4-581: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – ITT-Population** ... 987

Tabelle 4-582: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – ITT-Population** ... 988

Tabelle 4-583: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – mITTa-Population** ... 991

Tabelle 4-584: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – mITTa-Population** ... 992

Tabelle 4-585: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ (Teil 1) – ITT-Population** ... 994

Tabelle 4-586: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ – ITT-Population** ... 995

Tabelle 4-587: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ – mITTa-Population** ... 997

Tabelle 4-588: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ – mITTa-Population** ... 998

Tabelle 4-589: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ – ITT-Population** 1001
Tabelle 4-590: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ – ITT-Population** 1002
Tabelle 4-591: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ – mITTa-Population** 1004
Tabelle 4-592: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ – ITT-Population** 1006
Tabelle 4-593: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ – ITT-Population** 1007
Tabelle 4-594: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ – mITTa-Population** 1009
Tabelle 4-595: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ – mITTa-Population** 1010
Tabelle 4-596: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ – ITT-Population** 1012
Tabelle 4-597: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ – mITTa** 1014
Tabelle 4-598: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – ITT-Population** 1016
Tabelle 4-599: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – mITTa** 1018
Tabelle 4-600: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – ITT-Population** 1020
Tabelle 4-601: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – mITTa** 1022
Tabelle 4-602: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ – ITT-Population** 1024
Tabelle 4-603: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ – mITTa** 1026
Tabelle 4-604: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ – ITT-Population** 1028
Tabelle 4-605: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ – mITTa** 1029
Tabelle 4-606: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** 1031
Tabelle 4-607: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population** 1033
Tabelle 4-608: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** .. 1035

Tabelle 4-609: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population** 1037

Tabelle 4-610: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population** 1039

Tabelle 4-611: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**.... 1040

Tabelle 4-612: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population** 1043

Tabelle 4-613: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population** 1044

Tabelle 4-614: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** 1046

Tabelle 4-615: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**..... 1047

Tabelle 4-616: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTa**1049

Tabelle 4-617: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**..... 1050

Tabelle 4-618: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** 1052

Tabelle 4-619: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population** 1054

Tabelle 4-620: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** 1056

Tabelle 4-621: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population** 1058

Tabelle 4-622: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**..... 1059

Tabelle 4-623: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population** 1061

Tabelle 4-624: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population**1063

Tabelle 4-625: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population** .. 1065

Tabelle 4-626: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population** 1067

Tabelle 4-627: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ – ITT-Population** 1069

Tabelle 4-628: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„UEs“ – ITT-Population** 1070

Tabelle 4-629: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ – mITTa-Population** 1072

Tabelle 4-630: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ – ITT-Population** 1074

Tabelle 4-631: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ – mITTa-Population** 1076

Tabelle 4-632: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ – ITT-Population** 1078

Tabelle 4-633: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ – mITTa-Population** 1080

Tabelle 4-634: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ – mITTa-Population** 1081

Tabelle 4-635: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUE“ – ITT-Population** 1083

Tabelle 4-636: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUE“ – mITTa-Population** 1085

Tabelle 4-637: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – ITT-Population** 1087

Tabelle 4-638: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – ITT-Population** 1088

Tabelle 4-639: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – mITTa-Population** 1091

Tabelle 4-640: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – ITT-Population** 1093

Tabelle 4-641: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD“ – ITT-Population** 1094

Tabelle 4-642: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – mITTa-Population** 1096

Tabelle 4-643: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – ITT-Population** 1098

Tabelle 4-644: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – ITT-Population** 1099

Tabelle 4-645: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – mITTa-Population** 1103

Tabelle 4-646: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ – ITT-Population** 1105

Tabelle 4-647: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ – ITT-Population** 1106

Tabelle 4-648: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ – mITTa-Population** 1108

Tabelle 4-649: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ – ITT-Population**..... 1110

Tabelle 4-650: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ – mITTa-Population** 1112

Tabelle 4-651: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population** 1114

Tabelle 4-652: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population**..... 1115

Tabelle 4-653: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – mITTa-Population** 1118

Tabelle 4-654: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population**..... 1120

Tabelle 4-655: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population**..... 1121

Tabelle 4-656: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – mITTa-Population** 1123

Tabelle 4-657: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – ITT-Population**..... 1125

Tabelle 4-658: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – mITTa-Population** 1127

Tabelle 4-659: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Phonophobie oder Photophobie“ – ITT-Population** 1129

Tabelle 4-660: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Phonophobie oder Photophobie“ – mITTa-Population**. 1131

Tabelle 4-661: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – ITT-Population**..... 1133

Tabelle 4-662: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – ITT-Population** 1134

Tabelle 4-663: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – mITTa-Population**..... 1138

Tabelle 4-664: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ – ITT-Population**..... 1140

Tabelle 4-665: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ – ITT-Population**..... 1141

Tabelle 4-666: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ – mITTa-Population**..... 1144

Tabelle 4-667: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ – ITT-Population**..... 1146

Tabelle 4-668: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ – ITT-Population** 1147

Tabelle 4-669: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ – mITTa-Population** 1149

Tabelle 4-670: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ – ITT-Population**..... 1151

Tabelle 4-671: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MIDAS (Grad der Behinderung)“ – mITTa-Population**..... 1153

Tabelle 4-672: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ – mITTa-Population** 1154

Tabelle 4-673: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ – ITT-Population**..... 1156

Tabelle 4-674: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ – mITTa** 1158

Tabelle 4-675: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – ITT-Population** 1160

Tabelle 4-676: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – mITTa**..... 1162

Tabelle 4-677: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – mITTa** 1163

Tabelle 4-678: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – ITT-Population** 1165

Tabelle 4-679: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – ITT-Population**..... 1166

Tabelle 4-680: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – mITTa**..... 1168

Tabelle 4-681: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – mITTa** 1169

Tabelle 4-682: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ – ITT-Population**..... 1171

Tabelle 4-683: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ – mITTa** 1173

Tabelle 4-684: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ – ITT-Population**..... 1175

Tabelle 4-685: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ – mITTa**..... 1177

Tabelle 4-686: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** 1179

Tabelle 4-687: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population** 1181

Tabelle 4-688: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**..... 1182

Tabelle 4-689: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** .. 1184

Tabelle 4-690: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population** 1186

Tabelle 4-691: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population** 1187

Tabelle 4-692: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population** 1189

Tabelle 4-693: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population**..... 1191

Tabelle 4-694: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population** 1192

Tabelle 4-695: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** 1194

Tabelle 4-696: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTa** 1196

Tabelle 4-697: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** 1198

Tabelle 4-698: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** 1199

Tabelle 4-699: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population** 1201

Tabelle 4-700: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population** 1202

Tabelle 4-701: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** 1204

Tabelle 4-702: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population** 1206

Tabelle 4-703: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population** 1207

Tabelle 4-704: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population** 1209

Tabelle 4-705: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population** 1210

Tabelle 4-706: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population** 1213

Tabelle 4-707: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population** 1214

Tabelle 4-708: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population** .. 1216

Tabelle 4-709: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population** 1217

Tabelle 4-710: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population** 1220

Tabelle 4-711: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population** 1221

Tabelle 4-712: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UE“ – ITT-Population** 1223
Tabelle 4-713: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ – mITTa-Population**..... 1225
Tabelle 4-714: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„UEs“ – mITTa-Population**..... 1226
Tabelle 4-715: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ – ITT-Population**..... 1228
Tabelle 4-716: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ – mITTa-Population** 1230
Tabelle 4-717: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ – ITT-Population** 1232
Tabelle 4-718: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ – mITTa-Population**..... 1234
Tabelle 4-719: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ – mITTa-Population** 1235
Tabelle 4-720: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUE“ – ITT-Population** 1237
Tabelle 4-721: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUE“ – mITTa-Population**..... 1239
Tabelle 4-722: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„SUE“ – mITTa-Population** 1240
Tabelle 4-723: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ (Teil 1) – ITT-Population**..... 1242
Tabelle 4-724: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ (Teil 2) – ITT-Population**..... 1243
Tabelle 4-725: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – ITT-Population**..... 1244
Tabelle 4-726: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1247
Tabelle 4-727: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1248
Tabelle 4-728: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – mITTc-Population**..... 1249
Tabelle 4-729: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ (Teil 1) – ITT-Population** 1251
Tabelle 4-730: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ (Teil 2) – ITT-Population** 1252

Tabelle 4-731: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – ITT-Population** 1253

Tabelle 4-732: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1256

Tabelle 4-733: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1257

Tabelle 4-734: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – mITTc-Population** 1258

Tabelle 4-735: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ (Teil 1) – ITT-Population** 1262

Tabelle 4-736: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ (Teil 2) – ITT-Population** 1263

Tabelle 4-737: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – ITT-Population** 1264

Tabelle 4-738: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1268

Tabelle 4-739: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1269

Tabelle 4-740: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – mITTc-Population** 1270

Tabelle 4-741: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ (Teil 1) – ITT-Population** 1273

Tabelle 4-742: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ (Teil 2) – ITT-Population** 1274

Tabelle 4-743: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1276

Tabelle 4-744: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1277

Tabelle 4-745: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – mITTc-Population** 1278

Tabelle 4-746: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 1) – ITT-Population** 1280

Tabelle 4-747: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 2) – ITT-Population**..... 1281

Tabelle 4-748: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population**..... 1282

Tabelle 4-749: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 1) – mITTc-Population**..... 1286

Tabelle 4-750: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 2) – mITTc-Population**..... 1287

Tabelle 4-751: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – mITTc-Population**..... 1288

Tabelle 4-752: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 1) – ITT-Population**..... 1291

Tabelle 4-753: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 2) – ITT-Population**..... 1292

Tabelle 4-754: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 1) – mITTc-Population**..... 1294

Tabelle 4-755: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 2) – mITTc-Population**..... 1295

Tabelle 4-756: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – mITTc-Population**..... 1296

Tabelle 4-757: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ (Teil 1) – ITT-Population**..... 1298

Tabelle 4-758: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ (Teil 2) – ITT-Population**..... 1299

Tabelle 4-759: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ – ITT-Population**..... 1300

Tabelle 4-760: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ (Teil 1) – mITTc-Population**..... 1302

Tabelle 4-761: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ (Teil 2) – mITTc-Population**..... 1303

Tabelle 4-762: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ (Teil 1) – ITT-Population** 1305

Tabelle 4-763: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ (Teil 2) – ITT-Population** 1306

Tabelle 4-764: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – ITT-Population**..... 1307

Tabelle 4-765: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1312

Tabelle 4-766: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1313

Tabelle 4-767: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – mITTc-Population**..... 1314

Tabelle 4-768: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ (Teil 1) – ITT-Population** ... 1316

Tabelle 4-769: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ (Teil 2) – ITT-Population** ... 1317

Tabelle 4-770: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ – ITT-Population**..... 1318

Tabelle 4-771: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1321

Tabelle 4-772: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1322

Tabelle 4-773: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ – mITTc-Population** 1323

Tabelle 4-774: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ (Teil 1) – ITT-Population**..... 1325

Tabelle 4-775: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ (Teil 2) – ITT-Population**..... 1326

Tabelle 4-776: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – ITT-Population**..... 1327

Tabelle 4-777: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1330

Tabelle 4-778: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1331

Tabelle 4-779: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ (Teil 1) – ITT-Population**..... 1333

Tabelle 4-780: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ (Teil 2) – ITT-Population** 1334

Tabelle 4-781: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ – ITT-Population**..... 1335

Tabelle 4-782: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1339

Tabelle 4-783: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1340

Tabelle 4-784: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ – mITTc-Population**..... 1341

Tabelle 4-785: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ (Teil 1) – ITT-Population**..... 1344

Tabelle 4-786: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ (Teil 2) – ITT-Population**..... 1345

Tabelle 4-787: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ – ITT-Population** 1346

Tabelle 4-788: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ (Teil 1) – mITTc-Population**..... 1349

Tabelle 4-789: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ (Teil 2) – mITTc-Population**..... 1350

Tabelle 4-790: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ (Teil 1) – ITT-Population** 1352

Tabelle 4-791: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ (Teil 2) – ITT-Population** 1353

Tabelle 4-792: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ – ITT-Population**..... 1354

Tabelle 4-793: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1356

Tabelle 4-794: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1357

Tabelle 4-795: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ – mITTc-Population** 1358

Tabelle 4-796: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ (Teil 1) – ITT-Population** 1360

Tabelle 4-797: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ (Teil 2) – ITT-Population** 1361

Tabelle 4-798: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ – ITT-Population**..... 1362
Tabelle 4-799: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ (Teil 1) – ITT-Population**..... 1367
Tabelle 4-800: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ (Teil 2) – ITT-Population**..... 1368
Tabelle 4-801: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ – ITT-Population**..... 1369
Tabelle 4-802: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ (Teil 1) – mITTc-Population**..... 1371
Tabelle 4-803: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ (Teil 2) – mITTc-Population**..... 1372
Tabelle 4-804: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MIDAS (Grad der Behinderung)“ (Teil 1) – mITTc-Population**..... 1374
Tabelle 4-805: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MIDAS (Grad der Behinderung)“ (Teil 2) – mITTc-Population**..... 1375
Tabelle 4-806: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ (Teil 1) – ITT-Population**..... 1377
Tabelle 4-807: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ (Teil 2) – ITT-Population**..... 1378
Tabelle 4-808: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ – ITT-Population**..... 1379
Tabelle 4-809: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ (Teil 1) – mITTc-Population**..... 1382
Tabelle 4-810: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ (Teil 2) – mITTc-Population**..... 1383
Tabelle 4-811: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ – mITTc-Population**..... 1384
Tabelle 4-812: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ (Teil 1) – ITT-Population**..... 1386
Tabelle 4-813: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ (Teil 2) – ITT-Population**..... 1387
Tabelle 4-814: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – ITT-Population**..... 1388
Tabelle 4-815: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ (Teil 1) – mITTc-Population**..... 1390
Tabelle 4-816: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ (Teil 2) – mITTc-Population**..... 1391
Tabelle 4-817: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – mITTc-Population**..... 1392

Tabelle 4-818: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ (Teil 1) – ITT-Population** 1395
Tabelle 4-819: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ (Teil 2) – ITT-Population** 1396
Tabelle 4-820: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1398
Tabelle 4-821: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1399
Tabelle 4-822: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – mITTc-Population** 1400
Tabelle 4-823: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Teil 1) – ITT-Population** 1402
Tabelle 4-824: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Teil 2) – ITT-Population** 1403
Tabelle 4-825: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ – ITT-Population** 1404
Tabelle 4-826: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1406
Tabelle 4-827: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1407
Tabelle 4-828: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ (Teil 1) – ITT-Population** 1409
Tabelle 4-829: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ (Teil 2) – ITT-Population** 1410
Tabelle 4-830: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ – ITT-Population** 1411
Tabelle 4-831: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ (Teil 1) – mITTc-Population** .. 1413
Tabelle 4-832: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ (Teil 2) – mITTc-Population** .. 1414
Tabelle 4-833: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ – mITTc-Population** 1415
Tabelle 4-834: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – ITT-Population** 1417
Tabelle 4-835: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – ITT-Population** 1418
Tabelle 4-836: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** 1419

Tabelle 4-837: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1424

Tabelle 4-838: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1425

Tabelle 4-839: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTc-Population** 1426

Tabelle 4-840: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – ITT-Population** 1428

Tabelle 4-841: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – ITT-Population** 1429

Tabelle 4-842: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** .. 1430

Tabelle 4-843: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1435

Tabelle 4-844: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1436

Tabelle 4-845: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTc-Population** 1437

Tabelle 4-846: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ (Teil 1) – ITT-Population** 1439

Tabelle 4-847: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ (Teil 2) – ITT-Population** 1440

Tabelle 4-848: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population** 1441

Tabelle 4-849: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ (Teil 1) – mITTc-Population** .. 1445

Tabelle 4-850: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ (Teil 2) – mITTc-Population** .. 1446

Tabelle 4-851: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – mITTc-Population** 1447

Tabelle 4-852: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – ITT-Population** 1449

Tabelle 4-853: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – ITT-Population** 1450

Tabelle 4-854: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** 1451

Tabelle 4-855: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1453

Tabelle 4-856: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1454

Tabelle 4-857: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTc-Population** 1455

Tabelle 4-858: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – ITT-Population** 1458

Tabelle 4-859: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – ITT-Population** 1459

Tabelle 4-860: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1461

Tabelle 4-861: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1462

Tabelle 4-862: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTc-Population** 1463

Tabelle 4-863: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – ITT-Population** 1466

Tabelle 4-864: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – ITT-Population** 1467

Tabelle 4-865: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population** 1468

Tabelle 4-866: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1470

Tabelle 4-867: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1471

Tabelle 4-868: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTc-Population** 1472

Tabelle 4-869: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 1) – ITT-Population** 1475

Tabelle 4-870: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 2) – ITT-Population** 1476

Tabelle 4-871: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population** 1477

Tabelle 4-872: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 1) – mITTc-Population** ... 1479

Tabelle 4-873: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 2) – mITTc-Population** ... 1480

Tabelle 4-874: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTc-Population** 1481

Tabelle 4-875: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 1) – ITT-Population** 1484

Tabelle 4-876: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 2) – ITT-Population** 1485

Tabelle 4-877: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population** .. 1486

Tabelle 4-878: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 1) – mITTc-Population** . 1488

Tabelle 4-879: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 2) – mITTc-Population** . 1489

Tabelle 4-880: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTc-Population** 1490

Tabelle 4-881: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ (Teil 1) – ITT-Population** 1493

Tabelle 4-882: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ (Teil 2) – ITT-Population** 1494

Tabelle 4-883: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ (Teil 1) – mITTc-Population** 1496

Tabelle 4-884: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ (Teil 2) – mITTc-Population** 1497

Tabelle 4-885: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„UEs“ – mITTc-Population** 1498

Tabelle 4-886: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ (Teil 1) – ITT-Population**..... 1500

Tabelle 4-887: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ (Teil 2) – ITT-Population**..... 1501

Tabelle 4-888: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ (Teil 1) – mITTc-Population**..... 1503

Tabelle 4-889: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ (Teil 2) – mITTc-Population**..... 1504

Tabelle 4-890: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ – mITTc-Population**..... 1505

Tabelle 4-891: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ (Teil 1) – ITT-Population**..... 1507

Tabelle 4-892: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ (Teil 2) – ITT-Population**..... 1508

Tabelle 4-893: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ (Teil 1) – mITTc-Population**..... 1510

Tabelle 4-894: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ (Teil 2) – mITTc-Population**..... 1511

Tabelle 4-895: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUEs“ (Teil 1) – ITT-Population**..... 1513

Tabelle 4-896: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUEs“ (Teil 2) – ITT-Population**..... 1514

Tabelle 4-897: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUEs“ (Teil 1) – mITTc-Population**..... 1516

Tabelle 4-898: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUEs“ (Teil 2) – mITTc-Population**..... 1517

Tabelle 4-899: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„SUE“ – mITTc-Population**..... 1518

Tabelle 4-900: TEV48125-CNS-30051 – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“** bei Patienten **mit und ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe**..... 1520

Tabelle 4-901: TEV48125-CNS-30051 – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „**Veränderung der MMD“** bei Patienten mit **vorheriger Einnahme von Clostridium botulinum Toxin Typ A** zur Migräneprophylaxe“..... 1523

Tabelle 4-902: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa-Population der HALO (CM + EM)-Studien..... 1528

Tabelle 4-903: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTc-Patientenpopulation der FOCUS-Studie..... 1544

Tabelle 4-904: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der Studie TEV48125-CNS-30051..... 1558

Tabelle 4-905: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „MMD“ der Studie TEV48125-CNS-30051 1568
Tabelle 4-906: Zusammenfassung der Ergebnisse für den Endpunkt „MMD“ der Studie TEV48125-CNS-30051 1569
Tabelle 4-907: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der LBR-101-021-Studie 1572
Tabelle 4-908: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der LBR-101-022-Studie 1577
Tabelle 4-909: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 1581
Tabelle 4-910: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 1581
Tabelle 4-911: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 1582
Tabelle 4-912: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 1582
Tabelle 4-913: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 1583
Tabelle 4-914: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 1585
Tabelle 4-915: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 1585
Tabelle 4-916: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 1586
Tabelle 4-917: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 1587
Tabelle 4-918: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa-Patientenpopulation der HALO (CM)-Studie 1592
Tabelle 4-919: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa-Patientenpopulation der HALO (EM)-Studie 1604
Tabelle 4-920: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTc-Patientenpopulation der FOCUS-Studie 1616
Tabelle 4-921: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 1630
Tabelle 4-922 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TEV48125-CNS-30049 (HALO – CM) 1654
Tabelle 4-923 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TEV48125-CNS-30050 (HALO – EM) 1670
Tabelle 4-924 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TEV48125-CNS-30068 (FOCUS) 1684
Tabelle 4-925 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TEV48125-CNS-30051 1703
Tabelle 4-926 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LBR-101-021 1717
Tabelle 4-927 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LBR-101-022 1727

Tabelle 4-928 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HALO (CM) 1738
Tabelle 4-929 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HALO (EM) 1742
Tabelle 4-930 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FOCUS 1746
Tabelle 4-931 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TEV48125-CNS-30051 1749
Tabelle 4-932 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LBR-101-021 1752
Tabelle 4-933 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LBR-101-022 1755

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 245
Abbildung 4-2: Studiendesign HALO (CM)-Studie 274
Abbildung 4-3: Dosierungsschema in der HALO (CM)-Studie 275
Abbildung 4-4: Studiendesign der HALO (EM)-Studie 288
Abbildung 4-5: Dosierungsschema in der HALO (EM)-Studie..... 289
Abbildung 4-6: Studiendesign für CM- und EM-Patienten 302
Abbildung 4-7: Dosierungsschema für CM-Patienten in der FOCUS-Studie 303
Abbildung 4-8: Dosierungsschema für EM-Patienten in der FOCUS-Studie..... 304
Abbildung 4-9: Studiendesign für CM- und EM-Patienten in Studie TEV48125-CNS-30051 325
Abbildung 4-10: Dosierungsschema für CM-Patienten in der Studie TEV48125-CNS-30051 326
Abbildung 4-11: Dosierungsschema für EM-Patienten in der Studie TEV48125-CNS-30051 326
Abbildung 4-12: Studiendesign für die LBR-101-021-Studie 336
Abbildung 4-13: Dosierungsschema für CM-Patienten in der LBR-101-021-Studie..... 337
Abbildung 4-14: Studiendesign für die LBR-101-022-Studie 341
Abbildung 4-15: Dosierungsschema für EM-Patienten in der LBR-101-022-Studie 342
Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie HALO (CM)..... 1669
Abbildung 4-17: Patientenfluss der Studie HALO (EM)..... 1683
Abbildung 4-18: Patientenfluss der Studie FOCUS..... 1702
Abbildung 4-19: Patientenfluss der Studie TEV48125-CNS-30051 1716
Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie LBR-101-021 1726
Abbildung 4-21: Patientenfluss der Studie LBR-101-022 1736

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risiko Reduktion
AST	Aspartat Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSC	Best-Supportive-Care
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CM	Chronische Migräne
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eC-SSRS	electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiographie

Abkürzung	**Bedeutung**
EM	Episodische Migräne
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of Treatment
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimension-5 response level version
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFEM	Hochfrequente EM-Patienten
HIT-6	Six-Item Headache Impact Test
β-HCG	humanes Choriongonadotropin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IHS	International Headache Society
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS MD	Least Square Mittelwertsdifferenz

Abkürzung	**Bedeutung**
LS MW	Least Sqaure Mittelwert
MAHMD	Monthly Acute Headache Medication Days
MAR	Missing at Random
MD	Mittelwertdifferenz
MHD	Monthly Headache Days of at least moderate severity
MIDAS	Migraine Disability Assessment
mITT	Modified intention-to-treat
MMRM	Mixed-Effects Repeated Measures Modell
MMD	Monatliche Migränetage
MSQoL	Migraine-Specific Quality of Life
MTC	Mixed Treatment Comparison
mtl.	monatliche Dosierung Fremanezumab
MW	Mittelwert
n/a	not applicable
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OR	Odds Ratio
P	Placebo
PD	pharmakodynamisch
PGIC	Patient Global Impression of Change
PHQ	Patient Health Questionnaire
PK	Populationspharmakokinetik
PP	Per Protocol Population

Abkürzung	**Bedeutung**
QTcF	für die Herzfrequenz korrigiertes QT-Intervall
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonucleinsäure
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	upper limit of normal
V	Visit
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
vj.	vierteljährliche Dosierung Fremanezumab
vs.	versus
WHO	World Health Organization

Abkürzung	**Bedeutung**
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 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

AJOVY® (Fremanezumab) ist zugelassen zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [1].

Das vorliegende Dossier belegt und beschreibt das Ausmaß des Zusatznutzens von Fremanezumab in oben genanntem Anwendungsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in drei definierten Patiententeilpopulationen [im Folgenden modified intention-to-treat (mITT)-Populationen genannt] (Tabelle 4-1).

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

Patientenpopulation und Vortherapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Evidenz (RCTs)
a) Unbehandelte Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) *oder* Flunarizin *oder* Topiramat *oder* Amitriptylin	mITTa der Studien HALO (CM) und HALO (EM)
b) Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen Versagen auf: Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) *und* Flunarizin *und* Topiramat *und* Amitriptylin	Valproinsäure[1] *oder* Clostridium botulinum Toxin Typ A[2]	mITTb: keine Evidenz vorhanden
c) Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen Versagen auf: Valproinsäure[1]	BSC	mITTc der Studie FOCUS
[1] Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. [2] Entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne. BSC = Best Supportive Care, CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, mITT = modified intention-to-treat, RCT = randomized controlled trial		

Die folgenden drei Fragestellungen werden im Hinblick auf den Zusatznutzen von Fremanezumab in der Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat untersucht:

- Fragestellung a: Besteht für erwachsene Patienten, die unbehandelt sind oder auf eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder

Amitriptylin nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, die aber aufgrund von Zulassung oder Vortherapie grundsätzlich für eine Therapie mit den genannten Wirkstoffklassen in Frage kommen, ein Zusatznutzen bei einer monatlichen bzw. einer vierteljährlichen Therapie mit Fremanezumab?

- Fragestellung b: Besteht für erwachsene Patienten, die auf eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol und Flunarizin und Topiramat und Amitriptylin nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, für die in der Folge eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A [nur für chronische Migräne (CM)-Patienten] infrage kommen, ein Zusatznutzen bei einer monatlichen bzw. einer vierteljährlichen Therapie mit Fremanezumab?

- Fragestellung c: Besteht für erwachsene Patienten, die auf eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol und Flunarizin und Topiramat und Amitriptylin und Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur für CM-Patienten) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, für die nur noch eine Therapie mit Best Supportive Care (BSC) infrage kommt, ein Zusatznutzen bei einer monatlichen bzw. einer vierteljährlichen Therapie mit Fremanezumab?

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Die Patienten in den pivotalen Zulassungsstudien HALO (CM) (chronische Migräne) und HALO (EM) (episodische Migräne) litten im Durchschnitt seit ca. 20 Jahren an Migräne (max. seit 65 Jahren). Nach einer derart langen Erkrankungsdauer ist davon auszugehen, dass die Patienten, die in die vorgelegten Studien eingeschlossen wurden, bereits (mindestens) eine Migräneprophylaxetherapie vor Studieneinschluss eingenommen haben.
In den beiden HALO-Studien haben 30 % bzw. 21 % der Patienten (ITT-Population) bereits mindestens eine dokumentierte prophylaktische Therapie erhalten (z. B. vorheriger Topiramat-Gebrauch, vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). Zudem nahmen zu Studienbeginn in den beiden HALO-Studien 21 % der Patienten eine Migräneprophylaxe ein. Trotz der aktuellen oder der vorherigen Einnahme von mindestens einer Migräneprophylaxe litten die Patienten bei Studieneinschluss im Durchschnitt noch an 20,3 Tagen an Kopfschmerzen [Standardabweichung (SD): 4,13] und an 16,2 Tagen an Migräne (SD: 5,07) [HALO (CM)-Studie] bzw. 11,1 Tagen an Kopfschmerzen (SD: 2,45) und an 9,1 Tagen an Migräne (SD: 2,64) [HALO (EM)-Studie] (siehe Baseline-Charakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der FOCUS-Studie mussten die Patienten auf 2 – 4 prophylaktische Migränetherapien zum Zeitpunkt des Screenings unzureichend angesprochen haben. Trotz des Versagens auf 2 – 4 Migräneprophylaxetherapien bzw. bei einer Teilpopulation an Patienten trotz eines Versagens auf 2 – 3 prophylaktische Migränetherapien und Valproinsäure – dem ‚last-line' Medikament in Deutschland –, wiesen die Patienten in der FOCUS-Studie bei Studieneinschluss durchschnittlich noch 14,3 Kopfschmerztage (SD: 6,05) und 14,2 Migränetage (SD: 5,77) auf (siehe Baseline-Charakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die weiterhin hohe Kopfschmerz- bzw. Migränefrequenz der Patienten zeigt den therapeutischen Bedarf dieser Patienten für eine neue Therapie. Der G-BA definiert demnach drei Patientenpopulationen, die wie folgt aus dem klinischen Studienprogramm zu Fremanezumab selektiert wurden.

Bildung der Teilpopulationen a bis c gemäß G-BA

Entsprechend der vom G-BA genannten zVT werden in der vorliegenden Nutzenbewertung verschiedene Teilpopulationen (mITTs) aus den Studien HALO (CM), HALO (EM) und FOCUS für die Beantwortung der Frage der Zusatznutzenbewertung gebildet:

a) Um die Zielpopulation a „Unbehandelte Patienten oder Patienten mit Therapieversagen gegenüber einer Therapie“ abzubilden, wurde die **mITTa** gebildet.
Hierzu wurden die Patienten des jeweiligen Placeboarms der HALO (CM)- und HALO (EM)-Studie wie folgt selektiert:

   1. Einschluss der Patienten im jeweiligen Placeboarm, die **während der Studie** folgende **Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe** einnahmen: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin (im Folgenden zVTa genannt)

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

   2. Einschluss der Patienten im jeweiligen Fremanezumabarm **ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie**

Die mITTa wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung a vorgelegt und zum Ableiten des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + zVTa herangezogen. Die Zulassungsstudien HALO (CM) und HALO (EM) waren multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-3-Studien. Zu Studienbeginn nahmen in den HALO-Studien 21 % der Patienten seit mindestens 2 Monaten in stabiler Dosis eine Migräneprophylaxe ein. Trotz der aktuellen Einnahme von mindestens einer Migräneprophylaxe wiesen die Patienten wie oben erwähnt eine hohe Kopfschmerzfrequenz auf. Diese Patienten können demnach im Placeboarm als Vergleichsgruppe mit der vom G-BA bestimmten zVT und der Einnahme von Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin herangezogen werden. Die Limitation dieser nachträglich selektierten mITTa ist, dass keine Randomisierung und kein Therapieneustart der Migräneprophylaxe in gleicher Weise wie im Falle von Fremanezumab stattfand. Entsprechend haben die Vergleichsgruppen „Placebo + zVTa“ und „Fremanezumab“ nicht den gleichen Bezugspunkt und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten durch einen Therapiewechsel zusätzlich profitieren hätten können.

Die mITTb wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung b gebildet.

b) Um die Zielpopulation b „Patienten mit Therapieversagen auf oben genannte Therapien (Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin)“ abzubilden, wurde die **mITTb** gebildet. Hierzu wurden die Patienten wie folgt selektiert:

   1. Einschluss der Patienten im Placeboarm, die **vor dem Screening** auf folgende **Vortherapien** (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet waren oder diese nicht vertrugen (Therapieversagen Ebene a): Metoprolol oder Propranolol und Flunarizin und Topiramat und Amitriptylin. Zudem erhielten die Patienten als **Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie** Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A

   2. Einschluss der Patienten **ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie** in den Fremanezumabarmen

Die begleitende Einnahme von Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A erfolgte durch keinen Patienten in keiner der Studien. Es können demnach keine Daten vorgelegt werden.

Die mITTc wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung c dargestellt.

c) Um Patienten zu untersuchen, für die nur noch die Therapie „BSC“ in Frage kommt, wurde die **mITTc** gebildet. Die Patienten wurden wie folgt in der FOCUS-Studie selektiert:

   1. Einschluss der Patienten, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war (im Folgenden wird der Placeboarm als „Placebo + BSC“ bezeichnet)

Der G-BA führt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11. Mai 2017 an, dass „[…] *Nur für den Fall, dass Patienten auch auf Valproinsäure bzw. Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht angesprochen haben bzw. sie nicht vertragen werden oder die Patienten für diese Wirkstoffe nicht geeignet sind, ist die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC).“ […] „Die Geschäftsstelle weist Teva darauf hin, dass dokumentiert werden sollte, dass alle unter a) und b) genannten Wirkstoffe bzw. pharmakologische Wirkstoffklassen zur Behandlung der Patienten vom Studienarzt in Erwägung gezogen wurden, bevor eine BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wird.“* In Deutschland ist Valproinsäure gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) grundsätzlich nur dann verordnungsfähig, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“ [2]. Für einen Patienten, der eine Valproinsäure-Therapie initiierte, sind folglich alle anderen Therapien bereits nicht mehr erfolgreich oder kontraindiziert. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) führt zudem in seinem „Leitfaden für medizinische Fachkräfte“ an, dass die Therapie mit Valproat aufgrund des erhöhten Risikos für Entwicklungsstörungen von Kindern im Mutterleib generell streng abzuwägen sei. Die Anwendung von Valproat bei Frauen

im gebärfähigen Alter sollte stets vor dem Hintergrund der Frage, ob wirklich keine therapeutische Alternative für die Patientin verfügbar ist, diskutiert werden [3]. In Anbetracht dessen, dass Frauen zwei- bis dreimal häufiger von Migräne betroffen sind als Männer (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.3), ist die Anwendung von Valproat in diesem Zusammenhang klar als letzte Therapieoption zu sehen, sodass die Selektion der Teilpopulation c) (mITTc) in der FOCUS-Studie über diesen Wirkstoff erfolgen kann. Die mITTc der Studie FOCUS wird zur Beantwortung der Fragestellung c vorgelegt und zum Ableiten des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + BSC herangezogen.

Datenquellen

Die dargestellte Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab bei Patienten mit Migräne mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat beruht auf den Studien HALO (CM) (TEV48125-CNS-30049), HALO (EM) (TEV48125-CNS-30050), FOCUS (TEV48125-CNS-30068), TEV48125-CNS-30051, LBR-101-021 und LBR-101-022. Die ersten drei genannten Studien waren multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-3-Studien. Die TEV48125-CNS-30051-Studie ist eine laufende multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Phase-3-Studie. Die Studien LBR-101-021 und -022 waren multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-2b-Studien. Alle Studien ließen sich im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in Studienregistern identifizieren. Als Datenquelle für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Daten der HALO (CM)-, HALO (EM)- und FOCUS-Studie herangezogen. Die Daten der LBR-101-021 und -022 sowie die Interimsdaten der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Parallelgruppen-Phase-3-Extensionsstudie TEV48125-CNS-30051 werden unterstützend dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der für das Dossier relevanten Studien orientieren sich an der Zulassung von Fremanezumab und sind in Tabelle 4-41 aufgeführt. Alle Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten und auf die kein Ausschlusskriterium zutraf, wurden als relevant betrachtet.

4.1.1 Fragestellung a

Die mITTa aus den Studien HALO (CM) und HALO (EM) wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung a dargestellt.

Methodik der HALO (CM)-Studie (TEV48125-CNS-30049)

Im Rahmen der multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Phase-3-Studie HALO (CM) wurde auf Gleichheit von Fremanezumab in einer monatlichen (Dosierung in Monat 1/2/3: 675/225/225 mg s.c.) bzw. vierteljährlichen Dosierung (675 mg/Placebo/Placebo s.c.) gegenüber Placebo (Placebo/Placebo/Placebo s.c.) getestet. Patienten mit CM ohne jegliche Migräneprophylaxe in der Vergangenheit gemäß Einschlusskriterien (ca. 70 %) und Patienten mit nicht mehr als einer begleitenden Migräneprophylaxe zu Studienbeginn (nicht mehr als 30 % der Gesamtpopulation und mit stabiler Dosis seit mindestens 2 Monaten) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und einer anschließenden 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patienten an der Langzeitextensionsstudie TEV48125-CNS-30051 mit 12-monatiger doppelblinder Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase von 6,5 Monaten (nachfolgend als „Follow-up-Phase“ bezeichnet) teilnehmen. Für Patienten, die nicht an der Langzeitextensionsstudie teilnahmen, erfolgte der Follow-up nach 7,5 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme monatliche Dosierung von Fremanezumab, vierteljährliche Dosierung[1] von Fremanezumab oder Placebo randomisiert.

Die gesamte geplante Studiendauer betrug pro Studienteilnehmer 16 Wochen. Die Studie wurde an 132 Zentren in neun Ländern durchgeführt.

Die ITT umfasst 379 Patienten in der monatlichen Dosierung Fremanezumab, 376 Patienten in der vierteljährlichen Dosierung Fremanezumab und 375 Patienten in der Placebo-Gruppe.
Die erlaubte Begleitmedikation innerhalb der HALO (CM)-Studie umfasste: Beta-Blocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol, Calcium-Kanal-Blocker/Benzocycloheptен: Flunarizin und Pizotifen, Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin und Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat und Divalproat. Die in der vorgelegten Nutzenbewertung erlaubte Begleitmedikation umfasst lediglich die vom G-BA bestimmte zVTa: Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin. Die mITTa umfasst Patienten, die die zVTa im Placeboarm einnahmen. In den Fremanezumab-Vergleichsarmen fand keine Einnahme einer Begleitmedikation statt. Die vorgelegte mITTa-Analyse zeigt demnach die Ergebnisse von 325 Patienten in der monatlichen Dosierung Fremanezumab, 322 Patienten in der vierteljährlichen Dosierung Fremanezumab und 49 Patienten in der Placebo + zVTa[2]-Gruppe.

[1] Die vierteljährliche Dosierung wird im Rahmen der Studie einmalig verabreicht (1 Dosis im Zeitraum 3 Monate).
[2] Die zVTa umfasst: Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin.

Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über 14 Endpunkte:

1. Migränetage pro Monat (MMD = monthly migraine days)
2. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD
3. Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
4. Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
5. Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat (MHD = monthly headache days of at least moderate severity)
6. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD
7. Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat
8. Auftreten von Begleitsymptomen wie Übelkeit oder Erbrechen pro Monat
9. Auftreten von Begleitsymptomen wie Photophobie oder Phonophobie pro Monat
10. Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation pro Monat (MAHMD = monthly acute headache medication days)
11. Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat
12. Six-Item Headache Impact Test (HIT-6)
13. Visuelle Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimension-5 response level version (EQ-5D-5L)
14. Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Beurteilung der Lebensqualität erfolgte über den krankheitsspezifischen Fragebogen Migraine-Specific Quality of Life (MSQoL).

Sicherheit

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UEs), UEs von besonderem Interesse, Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs).

Sensitivitätsanalysen

Im statistischen Analyseplan der HALO (CM)-Studie waren Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte „Mittlere Veränderung der MHD“ und „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD“ a priori spezifiziert.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Studie wurden hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren untersucht. Um eine Effektmodifikation der sechs Faktoren

1. Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline (Ja vs. Nein)
2. Vortherapie Topiramat (Ja vs. Nein)
3. Vortherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A (Ja vs. Nein)
4. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre)
5. Rasse (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier) und
6. Geschlecht

zu zeigen, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Zudem wurden die Effektmodifikatoren

7. Geographische Region (USA vs. Andere)
8. Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline (Antikonvulsiva vs. Calciumkanalblocker vs. Antidepressiva vs. Beta-Blocker),
9. Übergebrauch von Akutmedikation und
10. Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline (≤ 19 Tage vs. > 19 – ≤ 23 Tage vs. > 23 Tage)

in post hoc spezifizierten Subgruppenanalysen untersucht.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) beschrieben [4; 5]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte HALO (CM)-Studie der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie als „niedrig“ eingestuft. Sie ist damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Aufgrund der oben beschriebenen Limitationen der

Selektion der mITTa-Population aus den Daten der Begleitmedikation kann eine Verzerrung auf Studienebene nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Teva geht dennoch davon aus, dass die Begleitmedikation die Anforderungen an die zVT erfüllt und als solche eingesetzt werden kann.

Aufgrund der Limitation des fehlenden gemeinsamen Bezugspunktes zwischen Placebo mit Begleitmedikation und Fremanezumab ohne Begleitmedikation wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für die mITTa herabgestuft.

Die randomisierte kontrollierte HALO (CM)-Studie wurde anhand der Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (2010) methodisch in Anhang 4-E charakterisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der klinisch relevanten Ergebnisse von monatlicher und vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab gegenüber Placebo + zVTa bei Patienten mit CM erfolgt in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa-Population der HALO (CM)-Studie

Endpunkt	**Ausmaß des Zusatznutzen**	
	In Monat 3	**Über 12 Wochen**
Dimension: Mortalität		
Überleben	-	
Dimension: Morbidität		
Veränderung der durchschnittlichen MMD	-	-
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 % (klinisch relevant)	●● (für mtl.)	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	-	●● (für mtl.)
Veränderung der MHD	-	-
Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD	●● (für mtl.)	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie	-	-
Veränderung der MAHMD	-	● (für mtl.)
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	-	-

Endpunkt	**Ausmaß des Zusatznutzen**	
	In Monat 3	**Über 12 Wochen**
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung: Veränderung im HIT-6	-	n/a
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung: HIT-6 Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)	-	n/a
Allgemeine Gesundheit: Veränderung im VAS des EQ-5D-5L	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Absentismus)	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Präsentismus)	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Gesamteinschränkung)	-	n/a
Tägliche Aktivitäten außerhalb der Arbeit: Veränderung im WPAI (Domäne: Aktivitätsbeeinträchtigung)	-	n/a
Dimension: Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	-	n/a
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	-	n/a
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte (Domäne: Emotionale Funktion)	-	n/a
Dimension: Sicherheit		
UEs	-	
UEs von besonderem Interesse	-	
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	-	
SUEs	-	

● geringer Zusatznutzen ●● beträchtlicher Zusatznutzen - Kein Zusatznutzen/Schaden belegbar **n/a** nicht erhoben

Sofern nicht anders angegeben, gelten die erzielten klinisch relevanten Ergebnisse für beide Fremanezumab-Dosierungen.

EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity (Tage mit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa-Population der HALO (CM)-Studien

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb ein Patient.	Kein Zusatznutzen belegbar
Morbidität		
Veränderung der **MMD**	*Veränderung in Monat 3* -3,66 (6,12) vs. -5,48 (6,47) vs. -5,76 (6,47) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,584; 0,019] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,627; -0,025] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,197; 0,111] *Veränderung über 12 Wochen* -3,06 (4,65) vs. -5,28 (5,52) vs. -5,36 (5,71) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,711; -0,107] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,713; -0,109] Hedges' g^1 = -0,01 [-0,168; 0,140]	Kein Zusatznutzen belegbar
Anteil der Patienten mit **Reduktion der MMD um ≥ 50 %**	*Veränderung in Monat 3* 12 (24) vs. 129 (40) vs. 142 (44) [Responder (%)] RR = 1,64 [0,983; 2,723] p = 0,0583	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	RR = 1,78 [1,075; 2,962] p = 0,0252 RR = 1,09 [0,909; 1,308] p = 0,3499 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
	Veränderung über 12 Wochen 7 (14) vs. 110 (34) vs. 121 (37) [Responder (%)] **RR = 2,39 [1,185; 4,827] p = 0,0150** **RR = 2,61 [1,294; 5,249] p = 0,0073** RR = 1,09 [0,886; 1,341] p = 0,4157 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -2,79 (5,67) vs. -5,19 (6,39) vs. -5,56 (6,33) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,38 [-0,682; -0,078] Hedges' g^1 = -0,44 [-0,744; -0,140] Hedges' g^1 = -0,06 [-0,212; 0,096]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -2,80 (4,68) vs. -5,08 (5,52) vs. -5,32 (5,41) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,42 [-0,722; -0,118] Hedges' g^1 = -0,47 [-0,775; -0,170] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,198; 0,110]	
	Veränderung in Monat 3 -15,43 (43,65) vs. -35,24 (61,58) vs. -42,49 (65,44) [MW (SD)]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	Hedges' g[1] = -0,33 [-0,633; -0,030] Hedges' g[1] = -0,43 [-0,730; -0,126] Hedges' g[1] = -0,11 [-0,268; 0,040]	
	Veränderung über 12 Wochen -14,70 (31,88) vs. -35,41 (50,66) vs. -41,41 (53,18) [MW (SD)] Hedges' g[1] = -0,43 [-0,727; -0,123] **Hedges' g[1] = -0,52 [-0,826; -0,221]** Hedges' g[1] = -0,12 [-0,270; 0,039] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
Veränderung der **MHD**	*Veränderung in Monat 3* -2,87 (4,78) vs. -4,73 (5,72) vs. -5,10 (5,51) [MW (SD)] Hedges' g[1] = -0,33 [-0,633; -0,030] Hedges' g[1] = -0,41 [-0,712; -0,109] Hedges' g[1] = -0,07 [-0,220; 0,088] p = 0,4027	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -2,56 (3,88) vs. -4,71 (4,95) vs. -4,91 (4,94) [MW (SD)] Hedges' g[1] = -0,44 [-0,747; -0,142] Hedges' g[1] = -0,49 [-0,789; -0,185] Hedges' g[1] = -0,04 [-0,195; 0,114]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Anteil der Patienten mit **≥ 50 % Reduktion der MHD**	*Veränderung in Monat 3* 14 (29) vs. 142 (44) vs. 158 (49) [Responder (%)] RR = 1,54 [0,975; 2,444] p = 0,0641 **RR = 1,70 [1,078; 2,686] p = 0,0225** RR = 1,10 [0,934; 1,302] p = 0,2502 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen 10 (20) vs. 130 (40) vs. 148 (46) [Responder (%)] **RR = 1,98 [1,120; 3,493] p = 0,0187** **RR = 2,23 [1,267; 3,928] p = 0,0054** RR = 1,13 [0,944; 1,348] p = 0,1854 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	*Veränderung in Monat 3* -11,63 (28,69) vs. -22,21 (39,73) vs. -25,86 (45,11) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,27 [-0,576; 0,027] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,629; -0,026] Hedges' g^1 = -0,09 [-0,240; 0,068]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -9,86 (20,98) vs. -23,02 (33,57) vs. -25,98 (35,86) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,710; -0,106] Hedges' g^1 = -0,47 [-0,771; -0,167]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Hedges' g^1 = -0,09 [-0,239; 0,069]	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Übelkeit oder Erbrechen**	*Veränderung in Monat 3* -1,84 (6,06) vs. -3,22 (5,58) vs. -3,27 (5,83) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,545; 0,057] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,544; 0,057] Hedges' g^1 = -0,01 [-0,163; 0,145] *Veränderung über 12 Wochen* -1,56 (4,53) vs. -3,07 (4,80) vs. -3,15 (5,01) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,618; -0,015] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,622; 0,019] Hedges' g^1 = -0,02 [-0,170; 0,138]	Kein Zusatznutzen belegbar
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Photophobie oder Phonophobie**	*Veränderung in Monat 3* -2,33 (4,55) vs. -3,30 (5,73) vs. -4,07 (6,37) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,17 [-0,474; 0,128] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,583; -0,019] Hedges' g^1 = -0,13 [-0,281; 0,027] *Veränderung über 12 Wochen* -1,85 (3,91) vs. -3,40 (5,01) vs. -3,77 (5,49) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,618; -0,015] Hedges' g^1 = -0,36 [-0,662; -0,059] Hedges' g^1 = -0,07 [-0,224; 0,084]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung der **MAHMD**	*Veränderung in Monat 3* -2,22 (7,69) vs. -4,41 (5,56) vs. -5,04 (5,63) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,37 [-0,673; -0,070] Hedges' g^1 = -0,47 [-0,776; -0,172] Hedges' g^1 = -0,11 [-0,267; 0,042]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -1,98 (5,76) vs. -4,40 (4,95) vs. -4,82 (4,90) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,48 [-0,780; -0,175] **Hedges' g^1 = -0,56 [-0,868; -0,262]** Hedges' g^1 = -0,09 [-0,239; 0,069] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation**	*Veränderung in Monat 3* -0,85 (5,77) vs. -2,06 (4,45) vs. -2,06 (3,79) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,26 [-0,561; 0,041] Hedges' g^1 = -0,29 [-0,596; 0,007] Hedges' g^1 = 0,00 [-0,154; 0,154]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -0,75 (4,31) vs. -2,14 (4,10) vs. -2,10 (3,71) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,34 [-0,638; -0,035] Hedges' g^1 = -0,36 [-0,657; -0,054] Hedges' g^1 = 0,01 [-0,144; 0,164]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
HIT-6	*Veränderung in Monat 3* -3,90 (5,46) vs. -5,85 (7,00) vs. -6,08 (7,25) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,583; 0,020] Hedges' g^1 = -0,31 [-0,610; -0,008] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,191; 0,118]	Kein Zusatznutzen belegbar
HIT-6 Responder	*Veränderung in Monat 3* 19 (39) vs. 164 (51) vs. 159 (49) [Responder (%)] RR = 1,33 [0,924; 1,927] p = 0,1241 RR = 1,27 [0,875; 1,830] p = 0,2108 RR = 0,95 [0,813; 1,106] p = 0,5006	
VAS des EQ-5D-5L	*Veränderung in Monat 3* 3,12 (17,33) vs. 4,83 (17,20) vs. 4,90 (18,87) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,10 [-0,202; 0,400] Hedges' g^1 = 0,10 [-0,205; 0,396] Hedges' g^1 = 0,00 [-0,151; 0,158]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Absentismus)	*Veränderung in Monat 3* -1,81 (14,42) vs. 0,24 (19,98) vs. -1,60 (18,74) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,11 [-0,223; 0,435] Hedges' g^1 = 0,01 [-0,318; 0,341] Hedges' g^1 = -0,09 [-0,278; 0,089]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
WPAI (Präsentismus)	*Veränderung in Monat 3* -7,56 (21,07) vs. -13,54 (23,90) vs. -10,63 (26,41) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,25 [-0,587; 0,079] Hedges' g^1 = -0,12 [-0,453; 0,214] Hedges' g^1 = 0,12 [-0,069; 0,300]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Gesamteinschränkung)	*Veränderung in Monat 3* -8,23 (22,54) vs. -14,27 (24,09) vs. -11,96 (28,27) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,25 [-0,585; 0,081] Hedges' g^1 = -0,14 [-0,469; 0,198] Hedges' g^1 = 0,09 [-0,097; 0,273]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung)	*Veränderung in Monat 3* -7,55 (25,46) vs. -13,88 (26,28) vs. -11,11 (27,59) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,543; 0,060] Hedges' g^1 = -0,13 [-0,431; 0,171] Hedges' g^1 = 0,10 [-0,052; 0,257]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 12,01 (18,56) vs. 20,10 (21,74) vs. 20,29 (21,67) [MW (SD)] Hedges' g[1] = 0,38 [0,076; 0,680] Hedges' g[1] = 0,39 [0,086; 0,690] Hedges' g[1] = 0,01 [-0,146; 0,163]	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte* 32 (65) vs. 234 (73) vs. 226 (70) [Responder (%)] RR = 1,12 [0,903; 1,388] p = 0,3017 RR = 1,07 [0,860; 1,326] p = 0,5506 RR = 0,95 [0,865; 1,052] p = 0,3438	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 11,22 (18,94) vs. 14,94 (19,32) vs. 14,38 (20,50) [MW (SD)] Hedges' g[1] = 0,19 [-0,108; 0,494] Hedges' g[1] = 0,16 [-0,145; 0,456] Hedges' g[1] = -0,03 [-0,183; 0,126]	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte 36 (73) vs. 220 (68) vs. 219 (67) [Responder (%)] RR = 0,94 [0,779; 1,125] p = 0,4789 RR = 0,92 [0,765; 1,106] p = 0,3755 RR = 0,98 [0,885; 1,093] p = 0,7526	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte 30 (61) vs. 185 (57) vs. 175 (54) [Responder (%)] RR = 0,94 [0,742; 1,202] p = 0,6419 RR = 0,88 [0,691; 1,126] p = 0,3149 RR = 0,93 [0,814; 1,072] p = 0,3318	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3* 17,28 (25,02) vs. 20,12 (24,40) vs. 18,81 (25,92) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,12 [-0,185; 0,417] Hedges' g^1 = 0,06 [-0,241; 0,360] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,206; 0,103]	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte[3] (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 8,0 Punkte* 30 (61) vs. 188 (58) vs. 187 (58) [Responder (%)] RR = 0,96 [0,754; 1,221] p = 0,7372 RR = 0,94 [0,740; 1,200] p = 0,6320 RR = 0,98 [0,862; 1,120] p = 0,7902 *Veränderung in Monat 3: ≥ 10,6 Punkte* 30 (61) vs. 188 (58) vs. 187 (58) [Responder (%)] RR = 0,96 [0,754; 1,221] p = 0,7372 RR = 0,94 [0,740; 1,200] p = 0,6320	Kein Zusatznutzen belegbar

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

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	RR = 0,98 [0,862; 1,120] p = 0,7902	
Sicherheit (Safety-Population)		
UEs	35 (71) vs. 233 (72) vs. 245 (75) [n (%)] RR = 1,01 [0,838; 1,224] p = 0,8934 RR = 1,06 [0,875; 1,273] p = 0,5734 RR = 1,04 [0,950; 1,142] p = 0,3817	Kein Schaden belegbar
UEs von besonderem Interesse	0 (0) vs. 7 (2) vs. 7 (2) [n (%)] RR = 2,30 [0,134; 39,684] p = 0,5659 RR = 2,28 [0,132; 39,319] p = 0,5702 RR = 0,99 [0,352; 2,793] p = 0,9860	Kein Schaden belegbar
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	0 (0) vs. 4 (1) vs. 6 (2) [n (%)] RR = 1,38 [0,076; 25,266] p = 0,8275 RR = 1,98 [0,113; 34,550] p = 0,6405 RR = 1,49 [0,423; 5,217] p = 0,5363	Kein Schaden belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
SUEs	2 (4) vs. 2 (1) vs. 4 (1) [n (%)] RR = 0,15 [0,022; 1,056] p = 0,0567 RR = 0,30 [0,057; 1,603] p = 0,1596 RR = 1,98 [0,365; 10,743] p = 0,4278	Kein Schaden belegbar

[1] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.
[2] Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

CM = chronische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, KI = Konfidenzintervall; MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mITTa = modified intention-to-treat Population a, MMD = monatliche Migränetage; MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life; mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, RR = Relatives Risiko, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala; vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie a

Statistische Verfahren umfassen für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für kontinuierliche Variablen basieren auf einem MMRM oder ANCOVA. Patienten mit fehlenden Baselinewerten wurden von den Analysen der kontinuierlichen Variablen ausgeschlossen. Patienten mit fehlenden post-Baselinewerten wurden anhand last-observation-carried-forward (LOCF) fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder in der Analyse gewertet.
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Die klinisch relevanten Ergebnisse in der mITTa-Population der HALO (CM)-Studie aus Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 werden im Folgenden beschrieben.

Die Erfassung von Kopfschmerz- und deren Begleitsymptomen erfolgte anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches durch den Patienten (Compliance ca. 90 %) [7]. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen wurde bei Einträgen ≥ 10 Tage basierend auf den vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Diese fehlenden Daten wurden anhand last-observation-carried-forward (LOCF) fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder in der Analyse gewertet.
Aufgrund der Berücksichtigung fehlender Werte ist das Verzerrungspotential der Endpunkte als niedrig einzustufen. Bei post hoc bewerteten Endpunkten wie beispielsweise HIT-6-Responder oder MSQoL-Responder kann die Gefahr eines Bias nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Endpunkte, welche die direkten Symptome einer Migräne wie beispielsweise Migränetage pro Monat betreffen, werden der Endpunktkategorie schwerwiegend/schwere Symptome/Folgekomplikation zugeordnet. Begleitsymptome wie beispielsweise Übelkeit oder Erbrechen werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Morbidität

Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion um mindestens 50 % der durchschnittlichen MMD

Die Messung einer mindestens 50 %igen Reduktion der Anfallshäufigkeit ist gemäß EMA und DGN patientenrelevant [8; 9].

In Monat 3

Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung, da Fremanezumab eine bisher nicht erreichte deutliche Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms „Migränetage pro Monat“ gegenüber Placebo + zVTa erzielte.
Für den Vergleich von Baseline zu Monat 3 war die Responserate in der mITTa-Population, eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD zu erreichen, unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab signifikant 1,78-mal höher als unter Placebo + zVTa (mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,78; 95 %-KI [1,075; 2,962]; p = 0,0252). Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls eine Reduktion der MMD (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Über 12 Wochen

In Bezug auf eine klinisch relevante Reduktion der MMD erzielte sowohl die vierteljährliche als auch die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Reduktion um

mindestens 50 % der MMD. Es zeigte sich eine signifikant um 2,39-mal bzw. 2,61-mal höhere Chance, unter Fremanezumab eine Response im Vergleich zu Placebo + zVTa zu erreichen (vj. vs. P + zVTa: RR = 2,39; 95 %-KI [1,185; 4,827]; p = 0,0150; mtl. vs. P + zVTa: RR = 2,61 95 %-KI [1,294; 5,249]; p = 0,0073). Es besteht demnach ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für beide Fremanezumab-Dosierungen und der damit verbundenen bisher nicht erreichten deutlichen und klinisch relevanten Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms „Migränetage pro Monat“ gegenüber Placebo + zVTa.

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

Krankheitsbedingte Symptome, wie die Intensität der Kopfschmerzen, sind gemäß den mit dem G-BA stattgefundenen Beratungsgesprächen patientenrelevant [4; 10].

Über 12 Wochen

Patienten unter der monatlichen Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + zVTa eine klinisch relevante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere (mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = -0,52; 95 %-KI [-0,826; -0,221]). Das 95 %-KI des Hedges’ g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Die Effekte lagen somit in einem sicher relevanten Bereich. Es besteht demnach ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die monatliche Fremanezumab-Dosierung und der damit verbundenen bisher nicht erreichten deutlichen Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms „Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ gegenüber Placebo + zVTa. Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls gleichgerichtete Reduktion der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD

Krankheitsbedingte Symptome wie die Intensität der Kopfschmerzen sind wie oben erwähnt gemäß G-BA patientenrelevant [4; 10].

In Monat 3

Die Anwendung einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung führt zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms „Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“. Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die monatliche Fremanezumab-Dosierung gegenüber Placebo + zVTa. Die Chance für Patienten unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD zu erreichen, war um 70 % gegenüber Placebo + zVTa erhöht (mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,70; 95 %-KI [1,078; 2,686]; p = 0,0225). Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls eine Reduktion der MHD (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

Über 12 Wochen

Für den Vergleich über 12 Wochen war die Responserate in der mITTa-Population, eine

klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD zu erreichen, unter Fremanezumab signifikant 1,98-mal bzw. 2,23-mal höher als unter Placebo + zVTa (vj. vs. P + zVTa: RR = 1,98; 95 %-KI [1,120; 3,493]; p = 0,0187; mtl. vs. P + zVTa: 2,23; 95 %-KI [1,267; 3,928]; p = 0,0054). Die Anwendung von Fremanezumab führt zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms „Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“. Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für beide Fremanezumab-Dosierungen gegenüber Placebo + zVTa.

MAHMD

Die Behandlung von Migräneattacken konnte innerhalb der HALO (CM)-Studie anhand von jeglicher Akutmedikation erfolgen. Die Einnahme wurde ebenfalls anhand des elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7].

Über 12 Wochen

Über den gesamten 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum zeigte sich für die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Verringerung der MAHMD (mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = -0,56; 95 %-KI [-0,868; -0,262]). Es besteht demnach ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** für die monatliche Fremanezumab-Dosierung und der damit verbundenen bisher nicht erreichten moderaten Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms „Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation“ gegenüber Placebo + zVTa. Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls gleichgerichtete Reduktion der MAHMD (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10).

Sensitivitätsanalysen

Die a priori geplanten Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte „Mittlere Veränderung der MHD“ und „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD“ zeigen kein abweichendes Ergebnis zu den dargestellten Ergebnissen der mITTa. Die Daten werden in Modul 5 dargestellt.

Subgruppenanalysen

Es wurden 10 Merkmale auf Effektmodifikationen untersucht: Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline, Vortherapie Topiramat, Vortherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A, Alter, Rasse, Geschlecht, geographische Region, Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline, Übergebrauch von Akutmedikation und Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline.

Es werden in Tabelle 4-4 nur die Subgruppenmerkmale zusammenfassend dargestellt, für die sich ein p-Wert < 0,05 in den Interaktionstests ergab und für die ein klinisch relevanter Unterschied innerhalb eines Merkmals vorlag und ein Zusatznutzen in der vorliegenden Nutzenbewertung abgeleitet wird (Tabelle 4-4). Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich unter Abschnitt 4.3.1.3.2.1.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der mITTa-Population der HALO (CM)-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators

Endpunkt	**Subgruppe mit klinisch relevantem Ergebnis**
Veränderung der MAHMD	Geographische Region: andere
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6] Detaillierte Darstellung Abschnitt 4.3.1.3.2.1	

Tabelle 4-5: Subgruppenergebnisse der der mITTa-Population HALO (CM)-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators

MAHMD					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 49**	**vj.** **N = 322**	**mtl.** **N = 325**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geografische Region	USA	n	32	231	233
		Hedges' g	-0,11 [-0,478; 0,262] 0,5671	-0,25 [-0,624; 0,116] 0,1784	-0,17 [-0,355; 0,010] 0,0639
	Andere	n	17	91	92
		Hedges' g	**-0,82** **[-1,353; -0,294]** 0,0023	**-0,93** **[-1,464; -0,399]** 0,0006	0,03 [-0,261; 0,318] 0,8474
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6] Detaillierte Ergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.9					

Für das Merkmal **„Geographische Region"** zeigte sich eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt „Veränderung der MAHMD" (Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5). Patienten aus anderen Ländern wiesen eine klinisch relevante Reduktion der MAHMD auf. Der Effekt von Patienten aus den USA war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz in den anderen Gruppen nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Schlussfolgerung HALO (CM)

In der Auswertung zeigte sich ein Vorteil für die monatliche und vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Es zeigen sich **klinisch relevante Ergebnisse zugunsten von Fremanezumab** aus der Dimension Morbidität.

Für Fremanezumab ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse der mITTa-Population der HALO (CM)-Studie:

- Klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab
- Klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MHD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der MAHMD unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab

Für Fremanezumab ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse für die Fragestellung a ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit CM. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + zVTa in für die Migränebehandlung wichtigen Teilbereichen. Aufgrund der methodischen Unsicherheiten der Selektion der Vergleichstherapie, wurde eine Herabstufung der Aussagesicherheit von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt vorgenommen.

Methodik der HALO (EM)-Studie (TEV48125-CNS-30050)

Im Rahmen der multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Phase-3-Studie HALO (EM) wurde ebenfalls auf Gleichheit von Fremanezumab in einer monatlichen (Dosierung in Monat 1/2/3: 225/225/225 mg s.c.) bzw. vierteljährlichen Dosierung (675 mg/Placebo/Placebo s.c.) gegenüber Placebo (Placebo/Placebo/Placebo s.c.) getestet. Patienten mit EM ohne jegliche Migräneprophylaxe in der Vergangenheit (ca. 70 %) und Patienten mit nicht mehr als einer begleitenden Migräneprophylaxe zu Studienbeginn (nicht mehr als 30 % der Gesamtpopulation und mit stabiler Dosis seit mindestens 2 Monaten) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und einer anschließenden 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patienten an der Langzeitextensionsstudie TEV48125-CNS-30051 mit 12-monatiger doppelblinder Behandlungsphase und einem Follow-up von 6,5 Monaten teilnehmen. Für Patienten, die nicht an der Langzeitextensionsstudie teilnahmen, erfolgte der Follow-up nach 7,5 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme monatliche Dosierung von Fremanezumab, vierteljährliche Dosierung[4] von Fremanezumab oder Placebo randomisiert.

Die ITT umfasst 290 Patienten in der monatlichen Dosierung Fremanezumab, 291 Patienten in der vierteljährlichen Dosierung Fremanezumab und 294 Patienten in der Placebo-Gruppe.
Die erlaubte Begleitmedikation innerhalb der HALO (EM)-Studie umfasste: Beta-Blocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol, Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen, Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin und Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat und Divalproat. Die in der vorgelegten Nutzenbewertung erlaubte Begleitmedikation umfasst lediglich die vom G-BA bestimmte zVTa: Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin. Die vorgelegte mITTa-Analyse zeigt die Ergebnisse von 249 Patienten in der monatlichen Dosierung Fremanezumab, 256 Patienten in der vierteljährlichen Dosierung Fremanezumab und 45 Patienten in der Placebo + zVTa-Gruppe. Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über 14 Endpunkte:

1. MMD

[4] Die vierteljährliche Dosierung wird im Rahmen der Studie einmalig verabreicht (1 Dosis im Zeitraum 3 Monate).

2. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD
3. Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
4. Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
5. MHD
6. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD
7. Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat
8. Auftreten von Begleitsymptomen wie Übelkeit oder Erbrechen pro Monat
9. Auftreten von Begleitsymptomen wie Photophobie oder Phonophobie pro Monat
10. MAHMD
11. Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat
12. MIDAS
13. VAS des EQ-5D-5L
14. WPAI

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Beurteilung der Lebensqualität erfolgte über den krankheitsspezifischen Fragebogen MSQoL.

Sicherheit

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UEs, UEs von besonderem Interesse, Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie SUEs.

Sensitivitätsanalysen

Im statistischen Analyseplan der HALO (EM)-Studie waren Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD“ a priori spezifiziert.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Studie wurden hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren untersucht. Um eine Effektmodifikation der sechs Faktoren

1. Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline (Ja vs. Nein)
2. Vortherapie Topiramat (Ja vs. Nein)
3. Vortherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A (Ja vs. Nein)
4. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre)

5. Rasse (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier) und
6. Geschlecht

zu zeigen, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Zudem wurden die zusätzlichen Effektmodifikatoren

7. Geographische Region (USA vs. Andere)
8. Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline (Antikonvulsiva vs. Calciumkanalblocker vs. Antidepressiva vs. Beta-Blocker),
9. Übergebrauch von Akutmedikation und
10. Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline (≤ 8 Tage vs. $> 8 – \leq 12$ Tage vs. > 12 Tage) (Definition gemäß EMA)
11. Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline (4 – 9 Tage vs. 10 – 14 Tage) (Definition innerhalb FOCUS-Studie)

in post hoc spezifizierten Subgruppenanalysen untersucht.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des IQWiG und der VerfO des G-BA beschrieben [4; 5]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte HALO (EM)-Studie der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie als „niedrig“ eingestuft. Sie ist damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Aufgrund der oben beschriebenen Limitationen der Selektion der mITTa-Population aus den Daten der Begleitmedikation kann eine Verzerrung auf Studienebene nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Teva geht dennoch davon aus, dass die Begleitmedikation die Anforderungen an die zVT erfüllt und als solche eingesetzt werden kann.

Die eingeschlossene randomisierte kontrollierte HALO (EM)-Studie wurde anhand der Kriterien des CONSORT-Statements (2010) methodisch in Anhang 4-E charakterisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der klinisch relevanten Ergebnisse von monatlicher und vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab gegenüber Placebo + zVTa bei Patienten mit EM erfolgt in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7.

Tabelle 4-6: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTa-Population der der HALO (EM)-Studie

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzen	
	In Monat 3	Über 12 Wochen
Dimension: Mortalität		
Überleben	-	
Dimension: Morbidität		
Veränderung der durchschnittlichen MMD	●●	●●
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 % (klinisch relevant)	●●	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	●●	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	●● (für mtl.)	●● (für mtl.)
Veränderung der MHD	●●	●●
Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD	●●	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie	-	-
Veränderung der MAHMD	-	-
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	-	-
Kopfschmerzbedingte Behinderung: Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)	-	n/a
Kopfschmerzbedingte Behinderung: Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	-	n/a
Allgemeine Gesundheit: Veränderung im VAS des EQ-5D-5L	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Absentismus)	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Präsentismus)	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Gesamteinschränkung)	-	n/a
Tägliche Aktivitäten außerhalb der Arbeit: Veränderung im WPAI (Domäne: Aktivitätsbeeinträchtigung)	-	n/a

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzen	
	In Monat 3	Über 12 Wochen
Dimension: Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	-	n/a
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	-	n/a
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte (Domäne: Emotionale Funktion)	-	n/a
Dimension: Sicherheit		
UEs	-	
UEs von besonderem Interesse	-	
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	-	
SUEs	●●	

●● beträchtlicher Zusatznutzen
- Kein Zusatznutzen/Schaden belegbar
n/a nicht erhoben

Sofern nicht anders angegeben, gelten die erzielten klinisch relevanten Ergebnisse für beide Fremanezumab-Dosierungen.

EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity (Tage mit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatlich, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa-Population der HALO (EM)-Studien

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb ein Patient.	
Morbidität		
Veränderung der **MMD**	*Veränderung in Monat 3* -1,87 (4,04) vs. -4,16 (4,11) vs. -4,32 (3,84) [MW (SD)] **Hedges' g[1] = -0,56 [-0,877; -0,237]** **Hedges' g[1] = -0,63 [-0,953; -0,309]** Hedges' g1 = -0,04 [-0,215; 0,135] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
	Veränderung über 12 Wochen -1,54 (3,18) vs. -3,90 (3,59) vs. -4,06 (3,35) [MW (SD)] **Hedges' g[1] = -0,67 [-0,988; -0,345]** **Hedges' g[1] = -0,76 [-1,080; -0,432]** Hedges' g[1] = -0,05 [-0,221; 0,129] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Anteil der Patienten mit **Reduktion der MMD um ≥ 50 %**	*Veränderung in Monat 3* 11 (24) vs. 132 (52) vs. 143 (57) [Responder (%)] **RR = 2,11 [1,245; 3,574] p = 0,0055** **RR = 2,37 [1,402; 4,002] p = 0,0013** RR = 1,12 [0,957; 1,317] p = 0,1544 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
	Veränderung über 12 Wochen 7 (16) vs. 122 (48) vs. 130 (52) [Responder (%)] **RR = 3,06 [1,532; 6,125] p = 0,0015** **RR = 3,38 [1,695; 6,752] p = 0,0005** RR = 1,10 [0,927; 1,315] p = 0,2649 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -1,32 (3,00) vs. -3,57 (4,13) vs. -3,77 (3,69) [MW (SD)] **Hedges' g[1] = -0,56 [-0,883; -0,243]** **Hedges' g[1] = -0,68 [-1,002; -0,357]** Hedges' g[1] = -0,05 [-0,226; 0,124] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
	Veränderung über 12 Wochen -1,21 (2,69) vs. -3,46 (3,67) vs. -3,57 (3,22) [MW (SD)] **Hedges' g[1] = -0,63 [-0,954; -0,313]**	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Hedges' g^1 = -0,75 [-1,072; -0,425] Hedges' g^1 = -0,03 [-0,207; 0,143] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -10,79 (27,73) vs. -22,54 (42,96) vs. -28,94 (30,22) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,29 [-0,603; 0,032] **Hedges' g^1 = -0,61 [-0,928; -0,285]** Hedges' g^1 = -0,17 [-0,347; 0,004] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen -8,06 (24,30) vs. -20,95 (41,65) vs. -26,90 (27,64) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,643; -0,007] **Hedges' g^1 = -0,69 [-1,015; -0,369]** Hedges' g^1 = -0,17 [-0,343; 0,008] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
Veränderung der **MHD**	*Veränderung in Monat 3* -1,50 (2,96) vs. -3,36 (3,62) vs. -3,28 (3,36) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,53 [-0,845; -0,206]** **Hedges' g^1 = -0,54 [-0,858; -0,217]**	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Hedges' g[1] = 0,02 [-0,152; 0,198] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
	Veränderung über 12 Wochen -1,26 (2,47) vs. -3,30 (3,16) vs. -3,13 (2,91) [MW (SD)] **Hedges' g[1] = -0,66 [-0,984; -0,342]** **Hedges' g[1] = -0,65 [-0,977; -0,333]** Hedges' g[1] = 0,06 [-0,119; 0,231] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Anteil der Patienten mit **≥ 50 % Reduktion der MHD**	*Veränderung in Monat 3* 14 (31) vs. 147 (57) vs. 141 (57) [Responder (%)] **RR = 1,85 [1,180; 2,887] p = 0,0073** **RR = 1,83 [1,172; 2,872] p =0,0079** RR = 0,99 [0,855; 1,156] p = 0,9391 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
	Veränderung über 12 Wochen 8 (18) vs. 133 (52) vs. 132 (53) [Responder (%)] **RR = 2,92 [1,542; 5,538] p = 0,0010** **RR = 3,01 [1,587; 5,695] p = 0,0007** RR = 1,03 [0,872; 1,214] p = 0,7382 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	*Veränderung in Monat 3* -9,81 (20,84) vs. -15,98 (23,77) vs. -18,29 (22,51) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,26 [-0,581; 0,054] Hedges' g^1 = -0,38 [-0,699; -0,061] Hedges' g^1 = -0,10 [-0,275; 0,075]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -7,02 (17,43) vs. -15,12 (22,30) vs. -16,75 (20,11) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,37 [-0,691; -0,055] Hedges' g^1 = -0,49 [-0,812; -0,172] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,251; 0,098]	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Übelkeit oder Erbrechen**	*Veränderung in Monat 3* -1,05 (2,88) vs. -2,09 (3,93) vs. -2,37 (3,26) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,27 [-0,591; 0,044] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,730; -0,091] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,252; 0,098]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -1,02 (2,25) vs. -2,05 (3,39) vs. -2,21 (2,89) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,634; 0,001] Hedges' g^1 = -0,42 [-0,743; -0,104] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,225; 0,124]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Photophobie oder Phonophobie**	*Veränderung in Monat 3* -1,26 (2,71) vs. -2,80 (3,92) vs. -2,86 (3,66) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,726; -0,089] Hedges' g^1 = -0,45 [-0,772; -0,132] Hedges' g^1 = -0,02 [-0,191; 0,159]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -1,03 (2,38) vs. -2,61 (3,32) vs. -2,61 (3,23) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,49 [-0,812; -0,173] Hedges' g^1 = -0,51 [-0,826; -0,185] Hedges' g^1 = 0,00 [-0,175; 0,175]	
Veränderung der **MAHMD**	*Veränderung in Monat 3* -1,99 (2,62) vs. -3,25 (4,03) vs. -3,37 (3,67) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,644; -0,008] Hedges' g^1 = -0,39 [-0,709; -0,071] Hedges' g^1 = -0,03 [-0,206; 0,144]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -1,87 (2,29) vs. -3,23 (3,41) vs. -3,27 (3,11) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,734; -0,096] Hedges' g^1 = -0,47 [-0,785; -0,146] Hedges' g^1 = -0,01 [-0,187; 0,163]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation**	*Veränderung in Monat 3* -0,48 (1,97) vs. -1,41 (2,92) vs. -1,33 (2,67) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,649; -0,013] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,648; -0,010] Hedges' g^1 = 0,03 [-0,146; 0,203]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -0,67 (1,67) vs. -1,47 (2,50) vs. -1,39 (2,35) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,651; -0,015] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,636; 0,001] Hedges' g^1 = 0,03 [-0,142; 0,208]	
MIDAS (Gesamtscore)	*Veränderung in Monat 3* -18,42 (21,01) vs. -22,33 (31,66) vs. -22,85 (30,26) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,13 [-0,446; 0,189] Hedges' g^1 = -0,15 [-0,470; 0,166] Hedges' g^1 = -0,02 [-0,192; 0,159]	Kein Zusatznutzen belegbar
MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	*Veränderung in Monat 3* -0,73 (1,07) vs. -1,15 (1,23) vs. -1,19 (1,25) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,35 [-0,665; -0,029] Hedges' g^1 = -0,37 [-0,694; -0,056] Hedges' g^1 = -0,03 [-0,208; 0,143]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
VAS des EQ-5D-5L	*Veränderung in Monat 3* 5,27 (17,10) vs. 4,03 (15,46) vs. 3,23 (14,61) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,396; 0,238] Hedges' g^1 = -0,14 [-0,453; 0,182] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,228; 0,122]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Absentismus)	*Veränderung in Monat 3* -1,51 (26,34) vs. -3,01 (17,74) vs. -1,91 (13,86) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,425; 0,270] Hedges' g^1 = -0,02 [-0,374; 0,326] Hedges' g^1 = 0,07 [-0,133; 0,271]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Präsentismus)	*Veränderung in Monat 3* -5,00 (28,07) vs. -8,60 (24,34) vs. -10,55 (21,65) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,14 [-0,492; 0,204] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,592; 0,109] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,287; 0,119]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Gesamteinschränkung)	*Veränderung in Monat 3* -8,93 (30,87) vs. -10,09 (26,34) vs. 11,41 (23,55) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,390; 0,305] Hedges' g^1 = -0,10 [-0,449; 0,251] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,255; 0,150]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung)	*Veränderung in Monat 3* -7,56 (32,76) vs. -10,39 (26,66) vs. -14,01 (25,89) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,10 [-0,419; 0,215] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,556; 0,080] Hedges' g^1 = -0,14 [-0,313, 0,038]	Kein Zusatznutzen belegbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 16,95 (20,52) vs. 20,92 (18,42) vs. 22,53 (17,65) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,21 [-0,106; 0,529] Hedges' g^1 = 0,31 [-0,011; 0,626] Hedges' g^1 = 0,09 [-0,086; 0,264]	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte* 29 (64) vs. 191 (75) vs. 198 (80) [Responder (%)] RR = 1,17 [0,929; 1,466] p = 0,1851 RR = 1,24 [0,993; 1,559] p = 0,0581 RR = 1,07 [0,970; 1,171] p = 0,1825	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 14,22 (22,13) vs. 16,26 (16,75) vs. 16,98 (17,12) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,12 [-0,202; 0,432] Hedges' g^1 = 0,15 [-0,165; 0,471] Hedges' g^1 = 0,04 [-0,133; 0,218]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte* 27 (60) vs. 185 (72) vs. 178 (71) [Responder (%)] RR = 1,21 [0,945; 1,559] p = 0,1287 RR = 1,20 [0,935; 1,544] p = 0,1523 RR = 0,99 [0,888; 1,102] p = 0,8471	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte 24 (53) vs. 154 (60) vs. 161 (65) [Responder (%)] RR = 1,14 [0,850; 1,520] p = 0,3873 RR = 1,22 [0,916; 1,630] p = 0,1723 RR = 1,08 [0,940; 1,230] p = 0,2919	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3* 19,26 (23,06) vs. 20,18 (20,43) vs. 22,62 (22,52) [MW (SD)] Hedges' g[1] = 0,04 [-0,273; 0,361] Hedges' g[1] = 0,15 [-0,170; 0,466] Hedges' g[1] = 0,11 [-0,062; 0,289]	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte[5] (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 8,0 Punkte* 26 (58) vs. 155 (61) vs. 151 (61) [Responder (%)] RR = 1,06 [0,808; 1,381] p = 0,6898 RR = 1,06 [0,809; 1,384] p = 0,6806	Kein Zusatznutzen belegbar

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

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	RR = 1,00 [0,871; 1,152] p = 0,9799	
	Veränderung in Monat 3: ≥ 10,6 Punkte 26 (58) vs. 155 (61) vs. 151 (61) [Responder (%)] RR = 1,06 [0,808; 1,381] p = 0,6898 RR = 1,06 [0,809; 1,384] p = 0,6806 RR = 1,00 [0,871; 1,152] p = 0,9799	
Sicherheit (Safety-Population)		
UEs	29 (64) vs. 179 (70) vs. 168 (68) [n (%)] RR = 1,08 [0,861; 1,368] p = 0,4896 RR = 1,05 [0,832; 1,328] p = 0,6752 RR = 0,97 [0,861; 1,090] p = 0,5976	Kein Schaden belegbar
UEs von besonderem Interesse	0 (0) vs. 1 (0) vs. 4 (2) [n (%)] RR = 0,53 [0,022; 12,861] p = 0,6979 RR = 1,65 [0,090; 30,087] p = 0,7361 RR = 4,13 [0,465; 36,685] p = 0,2032	Kein Schaden belegbar
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	2 (4) vs. 4 (2) vs. 3 (1) [n (%)] RR = 0,35 [0,066; 1,863] p = 0,2192 RR = 0,27 [0,047; 1,583] p = 0,1475 RR = 0,77 [0,175; 3,424] p = 0,7358	Kein Schaden belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
SUEs	3 (7) vs. 3 (1) vs. 2 (1) [n (%)] **RR = 0,18 [0,037; 0,844] p = 0,0298** **RR = 0,12 [0,021; 0,704] p = 0,0187** RR = 0,69 [0,116; 4,083] p = 0,6808 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen und Nebenwirkungen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

[1] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.
[2] Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

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

Statistische Verfahren umfassen für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für kontinuierliche Variablen basieren auf einem MMRM oder ANCOVA. Patienten mit fehlenden Baselinewerten wurden von den Analysen der kontinuierlichen Variablen ausgeschlossen. Patienten mit fehlenden post-Baselinewerten wurden anhand LOCF fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder in der Analyse gewertet.
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die klinisch relevanten Ergebnisse aus Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 der mITTa-Population der HALO (EM)-Studie werden im Folgenden beschrieben.

Die Erfassung von Kopfschmerz- und deren Begleitsymptomen erfolgte auch hier anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches durch den Patienten [7]. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen wurde bei Einträgen ≥ 10 Tage basierend auf den vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Diese fehlenden Daten wurden anhand LOCF fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder in der Analyse gewertet.
Aufgrund der Berücksichtigung fehlender Werte ist das Verzerrungspotential der Endpunkte als niedrig einzustufen. Bei post hoc bewerteten Endpunkten wie beispielsweise HIT-6-Responder oder MSQoL-Responder kann die Gefahr eines Bias nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Endpunkte, welche die direkten Symptome einer Migräne wie beispielsweise Migränetage pro Monat betreffen, werden der Endpunktkategorie schwerwiegend/schwere Symptome/Folgekomplikation zugeordnet. Begleitsymptome wie beispielsweise Übelkeit oder Erbrechen werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome /Folgekomplikationen zugeordnet.

Morbidität

Tage mit Migräne (MMD)

Der Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen Zahl der MMD“ wird von der International Headache Society (IHS) und der European Medicines Agency (EMA) empfohlen [8; 12].

In Monat 3

Patienten zeigten in beiden Fremanezumab-Dosierungen eine klinisch relevante und deutliche Verringerung der MMD im Vergleich zu Placebo + zVTa in Monat 3 (vj. vs. P + zVTa: Hedges’ g = -0,56; 95 %-KI [-0,877; -0,237]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = -0,63; 95 %-KI [-0,953; -0,309]). Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Über 12 Wochen

Patienten zeigten ebenfalls in beiden Fremanezumab-Dosierungen eine klinisch relevante Verringerung der MMD im Vergleich zu Placebo + zVTa über 12 Wochen (vj. vs. P + zVTa: Hedges’ g = -0,67; 95 %-KI [-0,988; -0,345]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = -0,76; 95 %-KI [-1,080; -0,432]). Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion um mindestens 50 % der durchschnittlichen MMD

Die Messung einer mindestens 50 %igen Reduktion der Anfallshäufigkeit ist gemäß EMA und DGN patientenrelevant [8; 9].

In Monat 3

Durch die deutliche Verbesserung des schwerwiegenden Symptoms „Tage mit Migräne pro Monat" besteht ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für den Vergleich von Baseline zu Monat 3 war die Responserate in der mITTa-Population, eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD zu erreichen, unter Fremanezumab in beiden Dosierungen signifikant 2,11-mal bzw. 2,37-mal höher als unter Placebo + zVTa (vj. vs. P + zVTa: RR = 2,11; 95 %-KI [1,245; 3,574]; p = 0,0055; mtl. vs. P + zVTa: RR = 2,37; 95 %-KI [1,402; 4,002]; p = 0,0013).

Über 12 Wochen

Eine deutliche Verbesserung zeigte sich auch über 12 Wochen Behandlungszeit. Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. In Bezug auf eine klinisch relevante Reduktion der MMD erzielte sowohl die vierteljährliche als auch die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD. Es zeigte sich für beide Dosierungen im Vergleich zu Placebo + zVTa eine signifikant um 3,06-mal bzw. 3,38-mal höhere Chance, eine Response unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + zVTa zu erreichen (vj. vs. P + zVTa: RR = 3,06; 95 %-KI [1,532; 6,125]; p = 0,0015; mtl. vs. P + zVTa: RR = 3,38; 95 %-KI [1,695; 6,752]; p = 0,0005).

Tage und Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Krankheitsbedingte Symptome, wie die Intensität der Kopfschmerzen, sind gemäß den mit dem G-BA stattgefundenen Beratungsgesprächen patientenrelevant [4; 10].

In Monat 3 – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

Patienten unter Fremanezumab zeigten in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + zVTa eine klinisch relevante und deutliche Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in Monat 3 (vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,56; 95 %-KI [-0,883; -0,243]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,68; 95 %-KI [-1,002; -0,357]). Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Über 12 Wochen – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

Über den gesamten 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum zeigte sich sowohl für die vierteljährliche als auch die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere (vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,63; 95 %-KI [-0,954; -0,313]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,75; 95 %-KI

[-1,072; -0,425]). Es besteht ebenfalls ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In Monat 3 – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Patienten unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + zVTa eine klinisch relevante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in Monat 3 (mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,61; 95 %-KI [-0,928; -0,285]). Es wird wiederrum ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet**.

Über 12 Wochen – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Patienten unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + zVTa eine klinisch relevante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere über 12 Wochen (mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,69; 95 %-KI [-1,015; -0,369]). Es wird ebenfalls ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet**.

MHD

In Anbetracht der ebenso hohen Kopfschmerzfrequenz bei EM muss eine wirksame medikamentöse Prophylaxe nicht bloß die Kopfschmerzen verringern, sondern gemäß IHS auch die Zahl der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen [13].

In Monat 3

In Monat 3 zeigte sich sowohl für die vierteljährliche als auch die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Verringerung der MHD (vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,53; 95 %-KI [-0,845; -0,206]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,54; 95 %-KI [-0,858; -0,217]). Das Ausmaß des Zusatznutzen beträgt **beträchtlich**. Die Wahrscheinlichkeit wird als „**Anhaltspunkt**" angesehen.

Über 12 Wochen

Über den gesamten 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum zeigte sich sowohl für die vierteljährliche als auch die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Verringerung der MHD (vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,66; 95 %-KI [-0,984; -0,342]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,65; 95 %-KI [-0,977; -0,333]). Das Ausmaß des Zusatznutzen beträgt **beträchtlich**. Die Wahrscheinlichkeit wird als „**Anhaltspunkt**" angesehen.

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD

Krankheitsbedingte Symptome, wie die Intensität der Kopfschmerzen, sind gemäß G-BA patientenrelevant [4; 10].

In Monat 3

In Bezug auf eine klinisch relevante Reduktion der MHD erzielte Fremanezumab in beiden Dosierungen eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD und die Chance, ein Responder zu sein, war gegenüber Placebo + zVTa um 85 % bzw. 83 % erhöht (vj. vs. P + zVTa: RR = 1,85; 95 %-KI [1,180; 2,887] p = 0,0073; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,83; 95 %-KI [1,172; 2,872] p = 0,0079). Das Ausmaß des Zusatznutzen beträgt **„beträchtlich“**. Die Wahrscheinlichkeit wird als „**Anhaltspunkt**“ angesehen.

Über 12 Wochen

Für den Vergleich über 12 Wochen war die Responserate in der mITTa-Population, eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD zu erreichen, unter Fremanezumab signifikant 2,92-mal bzw. 3,01-mal höher als unter Placebo + zVTa (vj. vs. P + zVTa: RR = 2,92; 95 %-KI [1,542; 5,538] p = 0,0010; mtl. vs. P + zVTa: RR = 3,01; 95 %-KI [1,587; 5,695] p = 0,0007). Das Ausmaß des Zusatznutzen beträgt wiederum **„beträchtlich“**. Die Wahrscheinlichkeit wird als „**Anhaltspunkt**“ angesehen.

Sicherheit

SUEs

Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [4].

Das Risiko, unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa ein SUE zu erleiden, war signifikant um 82 % bzw. 88 % geringer (vj. vs. P + zVTa: RR = 0,18 [0,037; 0,844] p = 0,0298; mtl. vs. P + zVTa: RR = 0,12 [0,021; 0,704] p = 0,0187). Die deutliche Verringerung schwerwiegender Ereignisse führt zur Ableitung eines **Anhaltspunktes auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sensitivitätsanalysen

Die a priori geplanten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD“ zeigen kein abweichendes Ergebnis zu den dargestellten Ergebnissen der mITTa. Die Daten werden in Modul 5 dargestellt.

Subgruppenanalysen

Es wurden 11 Merkmale auf Effektmodifikationen untersucht: Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline, Vortherapie Topiramat, Vortherapie Clostridium botulinum

Toxin Typ A, Alter, Rasse, Geschlecht, geographische Region, Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline, Übergebrauch an Akutmedikation, Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline (≤ 8 Tage vs. > 8 – ≤ 12 Tage vs. > 12 Tage) (Definition gemäß EMA) und Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline (4 – 9 Tage vs. 10 – 14 Tage) (Definition aus FOCUS-Studie).

Es werden in Tabelle 4-8 nur die Subgruppenmerkmale zusammenfassend dargestellt, für die sich ein p-Wert < 0,05 in den Interaktionstests ergab und für die ein klinisch relevanter Unterschied innerhalb eines Merkmals vorlag und ein Zusatznutzen in der vorliegenden Nutzenbewertung abgeleitet wird (Tabelle 4-8). Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich unter Abschnitt 4.3.1.3.2.21.

Tabelle 4-8: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der HALO (EM)-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators

Endpunkt	**Subgruppe mit klinisch relevantem Ergebnis**
SUEs	Alter: > 45 Jahre
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11] Detaillierte Darstellung Abschnitt 4.3.1.3.2.21	

Tabelle 4-9: Subgruppenergebnisse der der mITTa-Population HALO (EM)-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators

SUE – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Alter	18 – 45 Jahre	n	28	164	146
		# Responder	1	1	2
		RR	0,17 [0,011; 2,651] 0,2065	0,38 [0,036; 4,087] 0,4273	2,25 [0,206; 24,520] 0,5069
	> 45 Jahre	n	17	92	103
		# Responder	2	2	0
		RR	0,18 [0,028; 1,224] 0,0800	**0,03** **[0,002; 0,675]** **0,0266**	0,18 [0,009; 3,675] 0,2643
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Für das Merkmal **„Alter“** zeigte sich eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt „SUEs“ (Tabelle 4-9).

Patienten im Alter > 45 Jahre wiesen unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Reduktion der SUEs auf. Der Effekt von Patienten im Alter von 18 – 45 Jahren oder unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz in den anderen Gruppen nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Schlussfolgerung HALO (EM)

In der Auswertung zeigte sich ein Vorteil für die monatliche und vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Es zeigen sich **klinisch relevante Ergebnisse zugunsten von Fremanezumab** aus der Dimension Morbidität und Sicherheit.

Für Fremanezumab ergibt sich somit in der Zusammenfassung der Ergebnisse der mITTa-Population der HALO (EM):

- Verringerung der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab
- Verringerung der MHD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MHD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Weniger Patienten sind von SUEs betroffen

Für Fremanezumab ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse für die Fragestellung a ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit EM. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + zVTa.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in der mITTa-Population aus den Studien HALO (CM) und HALO (EM)

Für Fremanezumab ergeben sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse der mITTa-Population folgende klinisch relevanten Behandlungsvorteile gegenüber Placebo + zVTa:

- Verringerung der MMD bei EM unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD bei CM und EM unter Fremanezumab in beiden Dosierungen

- Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat bei EM unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab bei CM und EM
- Verringerung der MHD bei EM unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MHD bei CM und EM unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der MAHMD bei CM unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab
- Weniger Patienten sind von SUEs bei EM betroffen

Fremanezumab erbringt demnach in der Patientenpopulation der unbehandelten Patienten oder Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, eine deutliche Verbesserung der Morbidität und Sicherheit gegenüber Patienten unter Placebo + zVTa. Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in für die Migränebehandlung wichtigen Teilbereichen. Aufgrund der methodischen Unsicherheiten der Selektion der Vergleichstherapie, wurde eine Herabstufung der Aussagesicherheit von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt vorgenommen.

4.1.2 Fragestellung b

Für die Fragestellung b werden keine Daten vorgelegt.

4.1.3 Fragestellung c

Die mITTc aus der FOCUS-Studie wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung c herangezogen.

Methodik der FOCUS-Studie (TEV48125-CNS-30068)

Im Rahmen der multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Phase-3-Studie FOCUS wurde auf Gleichheit von Fremanezumab (TEV-48125, LBR-101, PF-04427429, RN307) in einer monatlichen (CM: 675/225/225 mg s.c., EM: 225/225/225 mg s.c.) bzw. vierteljährlichen Dosierung (CM und EM: 675 mg/Placebo/Placebo) gegenüber Placebo (Placebo/Placebo/Placebo) getestet. Patienten mit CM und EM, welche allesamt mindestens 4 Migränetage pro Monat hatten, wurden für die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Screenings ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 4 Klassen der nachfolgend aufgeführten prophylaktischen Migränearzneimittel in den letzten 10 Jahren auf. Ein Teil dieser Patienten zeigte auf 2 – 3 Klassen vorheriger prophylaktischer Behandlungen und zusätzlich auf Valproinsäure ein unzureichendes Ansprechen.

Ein unzureichendes Ansprechen auf die nachfolgend genannten Wirkstoffklassen war wie folgt definiert:

- keine klinisch bedeutsame Verbesserung nach Ermessen des behandelnden Arztes nach mindestens 3-monatiger Therapie mit stabiler Dosis gemäß geltenden Landesrichtlinien zur Migräneprophylaxe
- Behandlungsabbruch aufgrund von UE
- Behandlung ist kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung des Patienten.

Die sieben Wirkstoffklassen innerhalb der FOCUS-Studie umfassten:

1. Beta-Blocker: Propranolol, Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol
2. Antikonvulsiva: Topiramat
3. Trizyklische Antidepressiva: Amitriptylin
4. Kalziumkanalblocker: Flunarizin
5. Angiotensin-II-Rezeptorantagonist: Candesartan
6. Clostridium botulinum Toxin Typ A
7. Valproinsäure

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer anschließenden 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase und einer 3-monatigen offenen Studie (nachfolgend als „Open-label-Phase“ bezeichnet) sowie einer noch laufenden 6-monatigen Follow-up-Phase bezeichnet). Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme

Fremanezumab in monatlicher Dosierung, Fremanezumab in vierteljährlicher Dosierung oder Placebo randomisiert.

Die Follow-up-Phase beginnt 6 Monate nach der letzten Fremanezumab-Behandlung. Die gesamte geplante Studiendauer beträgt pro Studienteilnehmer 50 Wochen. Die Studie wird an 98 Zentren in 14 Ländern durchgeführt.

Die ITT-Analyse zeigt die Ergebnisse von 283 Patienten in der monatlichen Dosierung von Fremanezumab, 276 Patienten in der vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab und 279 Patienten in der Placebo-Gruppe. Die vorgelegte mITTc-Analyse zeigt die Ergebnisse von 92 Patienten in der monatlichen Dosierung von Fremanezumab, 86 Patienten in der vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab und 83 Patienten in der Placebo + BSC-Gruppe. Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über 15 Endpunkte:

1. MMD
2. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD
3. Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
4. Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
5. MHD
6. Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat
7. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD
8. Auftreten von Begleitsymptomen wie Übelkeit oder Erbrechen
9. Auftreten von Begleitsymptomen wie Photophobie oder Phonophobie
10. MAHMD
11. Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat
12. HIT-6
13. MIDAS
14. VASEQ-5D-5L
15. WPAI

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Beurteilung der Lebensqualität erfolgte über den krankheitsspezifischen Fragebogen MSQoL.

Sicherheit

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UEs, UEs von besonderem Interesse, Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie SUE.

Sensitivitätsanalysen

Im statistischen Analyseplan der FOCUS-Studie waren die Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt MMD a priori spezifiziert.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Studie wurden hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren untersucht. Um eine Effektmodifikation der neun Faktoren

1. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre),
2. Geschlecht,
3. Geographische Region [United States of America (USA) vs. Europa],
4. Land,
5. Migränetyp (CM oder EM),
6. 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie (Ja vs. Nein),
7. Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien (2 vs. 3 vs. 4),
8. Übergebrauch an Akutmedikation (Ja vs. Nein) und
9. Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline bei EM-Patienten (4 – 9 vs. 10 – 14 Tage)

zu zeigen, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt.

Zudem wurden die zusätzlichen Effektmodifikatoren

10. Häufigkeit der Migränetage zu Baseline (≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage)
11. Rasse (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier),
12. Aurasymptome zu Baseline (Migräne mit vs. Migräne ohne Aura),
13. Vortherapie Topiramat (Antikonvulsiva) (Ja vs. Nein),
14. Vortherapie Flunarizin (Calciumkanalblocker) (Ja vs. Nein),

15. Vortherapie Antidepressiva (Ja vs. Nein),
16. Vortherapie Beta-Blocker (Ja vs. Nein),
17. Vortherapie Candesartan (Ja vs. Nein),
18. Vortherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A (Ja vs. Nein) und
19. Vortherapie Valproinsäure (Ja vs. Nein)

anhand post hoc spezifizierter Subgruppenanalysen untersucht.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des IQWiG und der VerfO des G-BA beschrieben [5; 14]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte FOCUS-Studie der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie als „niedrig“ eingestuft. Sie ist damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet.

Die FOCUS-Studie wird anhand der Kriterien des CONSORT-Statements (2010) methodisch in Anhang 4-E charakterisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der klinisch relevanten Ergebnisse für den Zusatznutzen von monatlicher und vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab gegenüber Placebo + BSC bei Patienten mit CM oder EM erfolgt in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11.

Tabelle 4-10: Ausmaß des Zusatznutzens der mITTc-Population der FOCUS-Studie

Endpunkt	**Ausmaß des Zusatznutzen**	
	In Monat 3	**Über 12 Wochen**
Dimension: Mortalität		
Überleben	-	
Dimension: Morbidität		
Veränderung der durchschnittlichen MMD	●● (für mtl.)	●●
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 % (klinisch relevant)	●●	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	●● (für mtl.)	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	●● (für mtl.)	●● (für mtl.)
Veränderung der MHD	●● (für mtl.)	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	-	-
Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD	●●	●●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	● (für mtl.)	●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie	●	●
Veränderung der MAHMD	● (für mtl.)	●
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	● (für mtl.)	●
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung: Veränderung im HIT-6	● (für mtl.)	n/a
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung: HIT-6 Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)	●	n/a
Kopfschmerzbedingte Behinderung: Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)	-	n/a
Kopfschmerzbedingte Behinderung: Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	-	n/a
Allgemeine Gesundheit: Veränderung im VAS des EQ-5D-5L	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Absentismus)	-	n/a
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Präsentismus)	-	n/a

Endpunkt	**Ausmaß des Zusatznutzen**	
	In Monat 3	**Über 12 Wochen**
Produktivität am Arbeitsplatz: Veränderung im WPAI (Domäne: Gesamteinschränkung)	● (für mtl.)	n/a
Tägliche Aktivitäten außerhalb der Arbeit: Veränderung im WPAI (Domäne: Aktivitätsbeeinträchtigung)	● (für mtl.)	n/a
Dimension: Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	● (für mtl.)	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	● (für mtl.)	n/a
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	● (für mtl.)	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	●	n/a
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	-	n/a
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte (Domäne: Emotionale Funktion)	-	n/a
Dimension: Sicherheit		
UEs	-	
UEs von besonderem Interesse	-	
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	-	
SUEs	-	

● geringer Zusatznutzen ●● beträchtlicher Zusatznutzen - Kein Zusatznutzen/Schaden belegbar **n/a** nicht erhoben

Sofern nicht anders angegeben, gilt das Ausmaß des Zusatznutzen für beide Fremanezumab-Dosierungen

EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity (Tage mit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatlich, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-11: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTc-Patientenpopulation der FOCUS-Studie

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb kein Patient.	Kein Zusatznutzen belegbar
Morbidität		
Veränderung der durchschnittlichen **MMD**	*Veränderung in Monat 3* -1,07 (4,88) vs. -2,70 (5,41) vs. -4,61 (5,39) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,628; -0,019] **Hedges' g^1 = -0,68 [-0,989; -0,378]** Hedges' g^1 = -0,36 [-0,658; -0,063] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen -0,93 (3,87) vs. -3,68 (4,26) vs. -4,49 (4,32) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,67 [-0,983; -0,361]** **Hedges' g^1 = -0,86 [-1,172; -0,551]** Hedges' g^1 = -0,19 [-0,483; 0,108] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Anteil der Patienten mit **Reduktion der MMD um ≥ 50 % (klinisch relevant)**	*Veränderung in Monat 3* 14 (17) vs. 30 (35) vs. 36 (39) [Responder (%)] **RR = 2,09 [1,198; 3,655] p = 0,0095** **RR = 2,32 [1,350; 3,986] p = 0,0023** RR = 1,11 [0,755; 1,629] p = 0,5989 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
	Veränderung über 12 Wochen 8 (10) vs. 33 (38) vs. 30 (33) [Responder (%)] **RR = 4,03 [1,979; 8,199] p = 0,0001** **RR = 3,38 [1,645; 6,959] p = 0,0009** RR = 0,84 [0,565; 1,249] p = 0,3890 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -1,48 (4,92) vs. -2,55 (4,68) vs. -4,68 (5,30) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,22 [-0,525; 0,081] **Hedges' g^1 = -0,62 [-0,926; -0,318]** Hedges' g^1 = -0,42 [-0,721; -0,125] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen -1,17 (3,89) vs. -3,56 (3,76) vs. -4,49 (4,41) [MW (SD)]	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Hedges' g^1 = -0,62 [-0,932; -0,312] **Hedges' g^1 = -0,79 [-1,101; -0,484]** Hedges' g^1 = -0,23 [-0,521; 0,071] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -5,35 (60,33) vs. -22,60 (41,36) vs. -34,93 (54,93) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,637; -0,028] **Hedges' g^1 = -0,51 [-0,813; -0,210]** Hedges' g^1 = -0,25 [-0,547; 0,045] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen -5,24 (49,79) vs. -27,21 (37,41) vs. -34,39 (48,28) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,50 [-0,805; -0,190] **Hedges' g^1 = -0,59 [-0,896; -0,289]** Hedges' g^1 = -0,16 [-0,460; 0,131] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
Veränderung der **MHD**	*Veränderung in Monat 3* -1,24 (4,42) vs. -2,46 (4,69) vs. -4,14 (5,23) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,27 [-0,570; 0,037] **Hedges' g^1 = -0,59 [-0,897; -0,290]** Hedges' g^1 = -0,34 [-0,633; -0,039]	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Veränderung über 12 Wochen -0,90 (3,61) vs. -3,44 (3,97) vs. -4,22 (4,20) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,67 [-0,977; -0,355]** **Hedges' g^1 = -0,84 [-1,151; -0,531]** Hedges' g^1 = -0,19 [-0,485; 0,106] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	*Veränderung in Monat 3* -0,41 (59,37) vs. -15,85 (35,04) vs. -19,08 (45,09) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,621; -0,012] Hedges' g^1 = -0,36 [-0,654; -0,056] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,374; 0,216]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -3,42 (42,71) vs. -20,43 (32,35) vs. -21,80 (40,41) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,45 [-0,754; -0,141] Hedges' g^1 = -0,44 [-0,741; -0,140] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,332; 0,258]	Kein Zusatznutzen belegbar
Anteil der Patienten mit **≥ 50 % Reduktion der MHD**	*Veränderung in Monat 3* 17 (20) vs. 30 (35) vs. 43 (47) [Responder (%)] **RR = 1,72 [1,032; 2,876] p = 0,0374** **RR = 2,28 [1,417; 3,676] p = 0,0007** RR = 1,32 [0,923; 1,900] p = 0,1275	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	Veränderung über 12 Wochen 10 (12) vs. 35 (41) vs. 35 (38) [Responder (%)] **RR = 3,42 [1,812; 6,445] p = 0,0001** **RR = 3,16 [1,670; 5,971] p = 0,0004** RR = 0,92 [0,642; 1,330] p = 0,6701 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Übelkeit oder Erbrechen**	*Veränderung in Monat 3* -0,65 (4,18) vs. -2,15 (5,36) vs. -3,00 (4,68) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,31 [-0,615; -0,006] **Hedges' g^1 = -0,53 [-0,828; -0,224]** Hedges' g^1 = -0,17 [-0,464; 0,127] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen -0,43 (3,35) vs. -2,71 (4,39) vs. -2,97 (4,17) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,58 [-0,889; -0,271]** **Hedges' g^1 = -0,66 [-0,970; -0,360]** Hedges' g^1 = -0,06 [-0,355; 0,234]	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Photophobie oder Phonophobie**	*Veränderung in Monat 3* 0,37 (4,69) vs. -2,44 (5,01) vs. -4,34 (5,28) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,58 [-0,885; -0,267]** **Hedges' g^1 = -0,94 [-1,249; -0,623]** Hedges' g^1 = -0,37 [-0,665; -0,070]	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**
	Veränderung über 12 Wochen 0,19 (3,96) vs. -3,09 (4,03) vs. -4,11 (4,42) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,82 [-1,132; -0,502]** **Hedges' g^1 = -1,02 [-1,333; -0,702]** Hedges' g^1 = -0,24 [-0,536; 0,056] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**
Veränderung der **MAHMD**	*Veränderung in Monat 3* -1,07 (4,58) vs. -2,78 (5,42) vs. -4,03 (5,34) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,34 [-0,644; -0,034] **Hedges' g^1 = -0,59 [-0,893; -0,287]** Hedges' g^1 = -0,23 [-0,527; 0,064] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Veränderung über 12 Wochen -0,74 (3,48) vs. -3,57 (3,94) vs. -3,98 (4,52) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,76 [-1,071; -0,444]** **Hedges' g^1 = -0,79 [-1,103; -0,486]** Hedges' g^1 = -0,10 [-0,391; 0,199] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**
Veränderung der Tage mit **Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation**	*Veränderung in Monat 3* -0,51 (3,88) vs. -1,70 (4,41) vs. -3,51 (4,61) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,589; 0,019] **Hedges' g^1 = -0,70 [-1,004; -0,392]** Hedges' g^1 = -0,40 [-0,697; -0,101] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen -0,37 (2,80) vs. -2,65 (3,78) vs. -3,47 (3,79) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,68 [-0,992; -0,370]** **Hedges' g^1 = -0,92 [-1,232; -0,607]** Hedges' g^1 = -0,22 [-0,511; 0,080] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung: Veränderung des HIT-6	*Veränderung in Monat 3* -3,16 (6,03) vs. -5,49 (6,70) vs. -6,86 (7,14) [MW (SD)]	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Hedges' g^1 = -0,36 [-0,668; -0,059] **Hedges' g^1 = -0,56 [-0,858; -0,253]** Hedges' g^1 = -0,20 [-0,492; 0,098] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
HIT-6 Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)	23 (28) vs. 40 (47) vs. 50 (54) [Responder (%)] **RR = 1,68 [1,109; 2,541] p = 0,0144** **RR = 1,96 [1,322; 2,910] p = 0,0008** RR = 1,17 [0,871; 1,568] p = 0,2993 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**
MIDAS (Gesamtscore)	*Veränderung in Monat 3* -8,34 (47,61) vs. -21,52 (39,28) vs. -23,68 (40,19) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,30 [-0,604; 0,002] Hedges' g^1 = -0,35 [-0,647; -0,049] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,348; 0,240]	Kein Zusatznutzen belegbar
MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	*Veränderung in Monat 3* -0,25 (0,85) vs. -0,74 (1,13) vs. -0,74 (1,15) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,49 [-0,793; -0,181] Hedges' g^1 = -0,48 [-0,780; -0,178] Hedges' g^1 = 0,00 [-0,294; 0,294]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
VAS des EQ-5D-5L	*Veränderung in Monat 3* 0,45 (18,13) vs. 3,31 (17,29) vs. 6,79 (19,94) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,16 [-0,141; 0,463] Hedges' g^1 = 0,33 [0,032; 0,629] Hedges' g^1 = 0,19 [-0,109; 0,480]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Absentismus)	*Veränderung in Monat 3* 2,55 (22,91) vs. -4,12 (18,18) vs. -3,92 (21,62) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,680; 0,038] Hedges' g^1 = -0,29 [-0,639; 0,061] Hedges' g^1 = 0,01 [-0,337; 0,375]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Präsentismus)	*Veränderung in Monat 3* -2,93 (22,24) vs. -8,97 (21,41) vs. -15,61 (25,31) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,27 [-0,641; 0,091] Hedges' g^1 = -0,53 [-0,886; -0,168] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,635; 0,075]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Gesamteinschränkung)	*Veränderung in Monat 3* -2,36 (23,44) vs. -9,75 (23,57) vs. -17,49 (29,48) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,31 [-0,679; 0,054] **Hedges' g^1 = -0,56 [-0,920; -0,201]** Hedges' g^1 = -0,29 [-0,641; 0,068]	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung)	*Veränderung in Monat 3* -4,34 (29,06) vs. -9,77 (27,35) vs. -18,80 (25,41) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,19 [-0,494; 0,111] **Hedges' g^1 = -0,53 [-0,831; -0,227]** Hedges' g^1 = -0,34 [-0,637; -0,045] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 8,50 (16,78) vs. 16,94 (18,96) vs. 19,94 (20,18) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,47 [0,163; 0,775] **Hedges' g^1 = 0,61 [0,307; 0,915]** Hedges' g^1 = 0,15 [-0,142; 0,447] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3*: ≥ 5,0 Punkte 44 (53) vs. 57 (66) vs. 66 (72) [Responder (%)] RR = 1,25 [0,971; 1,609] p = 0,0829 **RR = 1,35 [1,065; 1,720] p = 0,0134** RR = 1,08 [0,888; 1,319] p = 0,4331 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 5,72 (18,22) vs. 12,97 (16,69) vs. 16,09 (20,08) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,41 [0,109; 0,718] **Hedges' g^1 = 0,54 [0,235; 0,839]** Hedges' g^1 = 0,17 [-0,127; 0,462] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte* 41 (49) vs. 61 (71) vs. 66 (72) [Responder (%)] **RR = 1,44 [1,111; 1,855] p = 0,0057** **RR = 1,45 [1,128; 1,870] p = 0,0038** RR = 1,01 [0,839; 1,219] p = 0,9051 Wahrscheinlichkeit: Hinweis *Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte* 30 (36) vs. 53 (62) vs. 52 (57) [Responder (%)] **RR = 1,71 [1,225; 2,374] p = 0,0016** **RR = 1,56 [1,116; 2,191] p = 0,0094** RR = 0,92 [0,718; 1,172] p = 0,4887 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3* 7,87 (24,04) vs. 15,81 (25,30) vs. 16,88 (26,06) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,32 [0,017; 0,624]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Hedges' g[1] = 0,36 [0,058; 0,656] Hedges' g[1] = 0,04 [-0,253; 0,335]	
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte[6] (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3*: ≥ 8,0 Punkte 34 (41) vs. 46 (53) vs. 45 (49) [Responder (%)] RR = 1,31 [0,944; 1,807] p = 0,1075 RR = 1,19 [0,857; 1,664] p = 0,2953 RR = 0,91 [0,686; 1,219] p = 0,5416 *Veränderung in Monat 3*: ≥ 10,6 Punkte 34 (41) vs. 46 (53) vs. 45 (49) [Responder (%)] RR = 1,31 [0,944; 1,807] p = 0,1075 RR = 1,19 [0,857; 1,664] p = 0,2953 RR = 0,91 [0,686; 1,219] p = 0,5416	Kein Zusatznutzen belegbar
Sicherheit (Safety-Population)		
UEs	41 (49) vs. 44 (51) vs. 41 (45) [n (%)] RR = 1,04 [0,767; 1,398] p = 0,8186 RR = 0,90 [0,658; 1,236] p = 0,5221 RR = 0,87 [0,640; 1,185] p = 0,3789	Kein Schaden belegbar

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

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
UEs von besonderem Interesse	1 (1) vs. 1 (1) vs. 1 (1) [n (%)] RR = 0,97 [0,061; 15,178] p = 0,9799 RR = 0,90 [0,057; 14,196] p = 0,9416 RR = 0,93 [0,059; 14,713] p = 0,9617	Kein Schaden belegbar
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	1 (1) vs. 1 (1) vs. 1 (1) [n (%)] RR = 0,97 [0,061; 15,178] p = 0,9799 RR = 0,90 [0,057; 14,196] p = 0,9416 RR = 0,93 [0,059; 14,713] p = 0,9617	Kein Schaden belegbar
SUEs	3 (4) vs. 2 (2) vs. 1 (1) [n (%)] RR = 0,64 [0,110; 3,753] p = 0,6241 RR = 0,30 [0,032; 2,835] p = 0,2939 RR = 0,47 [0,043; 5,062] p = 0,5315	Kein Schaden belegbar

[1] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.
[2] Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

BSC = Best-Supportive-Care, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version; HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test; KI = Konfidenzintervall, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mITTc = modified intention-to-treat c, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life; mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITTc-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, RR = Relatives Risiko, SE = Standardfehler, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala; vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

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

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Die klinisch relevanten Ergebnisse aus Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 der mITTc-Population der FOCUS-Studie werden im Folgenden beschrieben.

Die Erfassung von Migräne-/Kopfschmerz- und deren Begleitsymptomen erfolgte mittels eines elektronischen Kopfschmerztagebuches durch den Patienten (Compliance ca. 90 %) [7]. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen wurde bei Einträgen ≥ 10 Tage basierend auf den vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Diese fehlenden Daten wurden anhand last-observation-carried-forward (LOCF) fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder in der Analyse gewertet.
Aufgrund der Berücksichtigung fehlender Werte ist das Verzerrungspotential der Endpunkte als niedrig einzustufen. Bei post hoc bewerteten Endpunkten wie beispielsweise HIT-6-Responder oder MSQoL-Responder kann die Gefahr eines Bias nicht gänzlich ausgeschlossen werden.
Endpunkte, welche die direkten Symptome einer Migräne wie beispielsweise Migränetage pro Monat betreffen, werden der Endpunktkategorie schwerwiegend/schwere Symptome/Folgekomplikation zugeordnet. Begleitsymptome wie beispielsweise Übelkeit oder Erbrechen werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Tage mit Migräne (MMD)

Der Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der MMD“ wird von der IHS empfohlen [12]. Der von der EMA empfohlene primäre Endpunkt zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe ist, wie in der vorliegenden Nutzenbewertung, die Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen innerhalb einer 3-monatigen Studie [8].

In Monat 3

Es besteht ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung, da Fremanezumab eine bisher nicht erreichte deutliche Abschwächung des schwerwiegenden Symptoms „Tage mit Migräne pro Monat“ gegenüber Placebo + BSC erzielte.
Patienten unter der monatlichen Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + BSC eine klinisch relevante Verringerung der MMD in Monat 3 (Hedges’ g = -0,68; 95 %- Konfidenzintervall (KI) [-0,989; -0,378]). Das 95 %-KI des Hedges’ g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Der Effekt liegt somit in einem sicher relevanten Bereich. Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der MMD (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.41).

Über 12 Wochen

In Bezug auf die Verringerung der MMD über 12 Wochen erzielte Fremanezumab in beiden Dosierungen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
Über den gesamten 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum zeigte sich sowohl für die vierteljährliche als auch die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Verringerung der MMD (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,67; 95 %-KI [-0,983; -0,361]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,86 95 %-KI [-1,172; -0,551]). Das 95 %-KI des Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Die Effekte lagen somit in einem sicher relevanten Bereich.

Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion um 50 % der durchschnittlichen MMD

Die Messung einer mindestens 50 %igen Reduktion der Anfallshäufigkeit steht im Einklang mit der Definition der Responderrate der EMA [8]. Ebenso definiert auch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) in ihrer Leitlinie die Wirksamkeit der Migräneprophylaxe als eine Reduktion der Migränetage um mindestens 50 % [9].

In Monat 3

Beide Fremanezumab-Dosierungen erzielten im Hinblick auf eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
Die Chance eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD in Monat 3 zu erreichen, war unter Fremanezumab signifikant 2,09-mal bzw. 2,32-mal höher als unter Placebo + BSC (vj. vs. P + BSC: RR = 2,09; 95 %-KI [1,198; 3,655]; p = 0,0095; mtl. vs. P + BSC: RR = 2,32; 95 %-KI [1,350; 3,986]; p = 0,0023). Die Responseanalyse zeigen demnach vergleichbare Ergebnisse zu den oben genannten Daten zur Veränderung gegenüber Baseline.

Über 12 Wochen

Beide Fremanezumab-Dosierungen führten zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Reduktion der MMD um mindestens 50 %. Es wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.
Die Chance eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD über 12 Wochen zu erreichen, war unter Fremanezumab signifikant 4,03-mal bzw. 3,38-mal höher als unter Placebo + BSC (vj. vs. P + BSC: RR = 4,03; 95 %-KI [1,979; 8,199]; p = 0,0001; mtl. vs. P + BSC: 3,38; 95 %-KI [1,645; 6,959]; p = 0,0009).

Tage und Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Krankheitsbedingte Symptome, wie die Intensität und Dauer der Kopfschmerzen, sind gemäß den mit dem G-BA stattgefundenen Beratungsgesprächen patientenrelevant [4; 10].

In Monat 3 – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

In Bezug auf die Verringerung von Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere erzielte Fremanezumab eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung.
Patienten unter der monatlichen Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + BSC eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in Monat 3 (mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,62; 95 %-KI [-0,926; -0,318]).

Über 12 Wochen – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

In Bezug auf die Verringerung von Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere erzielte Fremanezumab eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für beide Dosierungen.
Über den gesamten 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum zeigte sich sowohl für die vierteljährliche als auch die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,62; 95 %-KI [-0,932; -0,312]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,79; 95 %-KI [-1,101; -0,484]). Beide Konfidenzintervalle liegen außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2].

In Monat 3 – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

In Bezug auf die Verringerung von Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere erzielte Fremanezumab in der monatlichen Dosierung eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung.
Patienten unter der monatlichen Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + BSC eine klinisch relevante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in Monat 3 (mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,51; 95 %-KI [-0,813; -0,210]). Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.44).

Über 12 Wochen – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

In Bezug auf die Verringerung von Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere erzielte Fremanezumab in der monatlichen Dosierung eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung.

Patienten unter der monatlichen Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + BSC eine klinisch relevante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere über 12 Wochen (mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,59; 95 %-KI [-0,896; -0,289]). Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere.

MHD

Ziel einer wirksamen medikamentösen Prophylaxe sollte angesichts der hohen Kopfschmerzfrequenz bei CM auch die Verringerung der Zahl der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen sein [13]. Die IHS empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie als „Kopfschmerztage" solche Tage zu zählen, an denen die Kopfschmerzen mindestens mäßig sind [13].

In Monat 3

In Bezug auf die Verringerung der MHD erzielte Fremanezumab in der monatlichen Dosierung eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung.
Patienten unter der monatlichen Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + BSC eine klinisch relevante Verringerung der MHD in Monat 3 (mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,59; 95 %-KI [-0,897; -0,290]). Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der MHD (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.45).

Über 12 Wochen

Unter Gabe von Fremanezumab lassen sich die MHD ebenfalls über 12 Wochen beträchtlich reduzieren. Es wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC erreicht. Es besteht ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die vierteljährliche bzw. monatliche Dosierung.
Über den gesamten 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum zeigte sich für die vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Verringerung der MHD (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,67; 95 %-KI [-0,977; -0,355]).
Unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab wurde gleichermaßen eine klinisch relevante Verringerung der MHD erzielt (mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,84; 95 %-KI [-1,151; -0,531]).

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD

Krankheitsbedingte Symptome, wie die Intensität der Kopfschmerzen, werden als patientenrelevant betrachtet [4; 10]. Da Patienten mit CM oder EM gemäß ICHD-3-Klassifikation auch an mindestens 6 bzw. 15 Tagen pro Monat an Kopfschmerzen leiden, ist eine 50 %ige Reduktion der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, ähnlich der 50 %igen Reduktion der MMD, ebenfalls als klinisch relevant anzusehen.

In Monat 3

Beide Dosierungen erzielten in dem Endpunkt „Anteil der Patienten mit mindestens 50 % Reduktion der MHD“ einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
Für den Vergleich von Baseline zu Monat 3 war die Responserate in der mITTc-Population, eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD zu erreichen, unter der vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab signifikant um 72 % erhöht gegenüber Placebo + BSC (vj. vs. P + BSC: RR = 1,72; 95 %-KI [1,032; 2,876]; p = 0,0374). Unter der monatlichen Dosierung von Fremanezumab war die Chance eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD zu erlangen signifikant 2,28-mal höher als unter Placebo + BSC (mtl. vs. P + BSC: RR = 2,28; 95 %-KI [1,417; 3,676]; p = 0,0007).

Über 12 Wochen

Beide Fremanezumab-Dosierungen zeigten bei der Reduktion der MHD um mindestens 50 % einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
Für den Vergleich über 12 Wochen war die Responserate in der mITTc-Population, eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD zu erreichen, unter Fremanezumab signifikant 3,42-mal bzw. 3,16-mal höher als unter Placebo + BSC (vj. vs. P + BSC: RR = 3,42; 95 %-KI [1,812; 6,445]; p = 0,0001; mtl. vs. P + BSC: 3,16; 95 %-KI [1,670; 5,971]; p = 0,0004).

Begleitsymptome der Migräne wie Übelkeit oder Erbrechen sowie Photo- oder Phonophobie

Migräne-assoziierte Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Photo- oder Phonophobie werden gleichermaßen von der EMA und der DGN als relevante Determinanten eines Wirksamkeitsnachweises empfohlen [8; 9]. Der G-BA bestätigt dies auch in den Niederschriften zu den Beratungsgesprächen [4; 10].

In Monat 3 – Übelkeit oder Erbrechen

In Bezug auf die Verringerung von Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen erzielte Fremanezumab eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung.
Patienten unter der monatlichen Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + BSC eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen in Monat 3 (mtl. vs. P + BSC: Hedges’ g = -0,53; 95 %-KI [-0,828; -0,224]). Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen.

Über 12 Wochen – Übelkeit oder Erbrechen

In Bezug auf die Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen erzielte Fremanezumab eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber

Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für beide Dosierungen.
Über den gesamten 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum zeigte sich sowohl für die vierteljährliche als auch die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,58; 95 %-KI [-0,889; -0,271]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,66; 95 %-KI [-0,970; -0,360]).

In Monat 3 – Photo- oder Phonophobie

Patienten unter vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + BSC eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie in Monat 3 (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,58; 95 %-KI [-0,885; -0,267]; mtl. vs. P + BSC: -0,94; 95 %-KI [-1,249; -0,623]).
Der hieraus abzuleitende Zusatznutzen einer Fremanezumab-Behandlung gegenüber Placebo + BSC ist für beide Dosierungen als gering einzustufen. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für beide Dosierungen.

Über 12 Wochen – Photo- oder Phonophobie

Über die gesamte 12-wöchigen Behandlungsperiode wiesen beide Dosierungen eine moderate Reduktion des nicht schwerwiegenden Symptoms „Tage mit Photo- oder Phonophobie" gegenüber Placebo + BSC auf. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für beide Dosierungen.
Über den gesamten 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum zeigte sich sowohl für die vierteljährliche als auch die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,82; 95 %-KI [-1,132; -0,502]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -1,02; 95 %-KI [-1,333; -0,702]).

Tage mit MAHMD oder migränespezifischer Akutmedikation

Die Behandlung von Migräneattacken konnte innerhalb der FOCUS-Studie anhand von jeglicher Akutmedikation oder migränespezifischer Akutmedikation erfolgen. Unter migränespezifischer Akutmedikation wurde die Einnahme von Triptanen oder Ergotaminen verstanden. Die Einnahme wurde ebenfalls anhand des elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7].

In Monat 3 – MAHMD

Fremanezumab in monatlicher Dosierung erzielte eine moderate Verringerung der Tage mit akuter Kopfschmerzmedikation gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung.
Patienten unter der monatlichen Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + BSC eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Akutmedikation in Monat 3

(Hedges' g = -0,59; 95 %-KI [-0,893; -0,287]). Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Tage mit Akutmedikation.

Über 12 Wochen – MAHMD

Eine Fremanezumab-Behandlung erreichte eine moderate Verringerung der Tage mit akuter Kopfschmerzmedikation gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für beide Dosierungen.
Über den gesamten 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum zeigte sich sowohl für die vierteljährliche als auch die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Akutmedikation (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,76; 95 %-KI [-1,071; -0,444]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,79; 95 %-KI [-1,103; -0,486]).

In Monat 3 – migränespezifische Akutmedikation

Eine Therapie mit Fremanezumab in monatlicher Dosierung führte zu einer moderaten Verringerung der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung.
Patienten unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + BSC eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation in Monat 3 (mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,70; 95 %-KI [-1,004; -0,392]).

Über 12 Wochen – migränespezifische Akutmedikation

Über den gesamten 12-wöchigen doppelblinden Behandlungszeitraum zeigte sich sowohl für die vierteljährliche als auch die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,68; 95 %-KI [-0,992; -0,370]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,92; 95 %-KI [-1,232; -0,607]).
Der hieraus abzuleitende Zusatznutzen einer Fremanezumab-Behandlung gegenüber Placebo + BSC ist für beide Dosierungen als gering einzustufen. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für beide Dosierungen.

HIT-6

Der HIT-6 wurde von Kosinski et al. (2003) als Kurzform für die verlässliche Bewertung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen in der klinischen Praxis und in klinischen Studien etabliert [16]. Der Fragebogen misst die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf die sozialen Fähigkeiten, Rollenfunktion, Vitalität, kognitive Funktion und psychische Belastbarkeit. Er bewertet auch den Schweregrad der Kopfschmerzen. Der HIT-6 stellt ein zuverlässiges und valides Instrument zur Beurteilung der Auswirkungen von Kopfschmerzen bei Patienten mit Migräne dar [17; 18]. Der Gesamtscore beträgt 36 (keine Kopfschmerzen) bis 78 (sehr starke Kopfschmerzen) [19].

In Monat 3 – Veränderung des HIT-6 zu Baseline

In Bezug auf die Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen erzielte Fremanezumab eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung.
Patienten unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + BSC eine klinisch relevante, geringere Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen in Monat 3 (Hedges' g = -0,56; 95 %-KI [-0,858; -0,253]).

In Monat 3 – HIT-6-Responder

Eine Verbesserung (Reduktion) von mindestens 5 Punkten wird im HIT-6 als klinisch relevant betrachtet und wurde im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung post hoc bewertet [19].

Der signifikante Effekt von Fremanezumab in beiden Dosierungen zeigt eine Reduktion kopfschmerzbedingter Beeinträchtigungen alltäglicher Aktivitäten. Fremanezumab zeigt demnach einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**
Für den Vergleich von Baseline zu Monat 3 war die Responserate in der mITTc-Population, eine klinisch relevante Reduktion um mindestens 5 Punkten zu erreichen, unter Fremanezumab signifikant um 68 % bzw. 96 % erhöht gegenüber Placebo + BSC (vj. vs. P + BSC: RR = 1,68; 95 %-KI [1,109; 2,541]; p = 0,0144; mtl. vs. P + BSC: RR = 1,96; 95 %-KI [1,322; 2,910]; p = 0,0008).

WPAI

Bei dem WPAI handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Messung der Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten. Mittels des kopfschmerzspezifischen Fragebogens WPAI-Headache können die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf die Fähigkeit der Patienten zu arbeiten und ihre Alltagsaktivitäten zu bewältigen, beurteilt werden [20].

In Monat 3 – Gesamteinschränkung

In Bezug auf die Gesamteinschränkung der Anwesenheit und Produktivität bei der Arbeit erzielte Fremanezumab eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung.
Patienten unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC zeigten eine klinisch relevante, geringere Beeinträchtigung der Gesamteinschränkung in Monat 3 (Hedges' g = -0,56; 95 %-KI [-0,920; -0,201]). Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls eine signifikant geringere Beeinträchtigung der Gesamteinschränkung (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.55).

In Monat 3 – Aktivitätsbeeinträchtigung

In Bezug auf die Aktivitätseinschränkung bei alltäglichen Aktivitäten erzielte Fremanezumab eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung.
Es zeigte sich bei monatlicher Dosierung von Fremanezumab eine klinisch relevante geringere Aktivitätseinschränkung (Hedges' g = -0,53; 95 %-KI [-0,831; -0,227]). Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls eine signifikant geringere Aktivitätseinschränkung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

MSQoL

Das MSQoL Questionnaire Version 2.1 ist ein 14-teiliger Fragebogen, der die Auswirkungen von Migräne und einer Migränebehandlung in Bezug auf die Lebensqualität eines Patienten in den letzten 4 Wochen untersucht. Der MSQoL wird in 3 Domänen aufgeteilt: Domäne 1 „Einschränkung der Rollenfunktion" (7 Items): Inwieweit ist die Ausübung normaler Aktivitäten durch Migräne eingeschränkt?, Domäne 2 „Verhinderung der Rollenfunktion" (4 Items): Inwieweit verhindert die Migräne einen normalen Grad an Aktivitäten? und die Domäne 3 „Emotionale Funktion" (3 Items): Was sind die emotionalen Auswirkungen von Migräne? Die Scores werden umgewandelt und normiert und liegen im Bereich von 0 bis 100, wobei höhere Scores für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen.

In Monat 3 – Einschränkung der Rollenfunktion

In Bezug auf die Einschränkung der Rollenfunktion erzielte Fremanezumab eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung.
Patienten unter der monatlichen Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo + BSC eine klinisch relevante geringere Einschränkung der Rollenfunktion in Monat 3 (Hedges' g = 0,61; 95 %-KI [0,307; 0,915]). Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls eine signifikant geringere Einschränkung der Rollenfunktion (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.56).

In Monat 3 – Verhinderung der Rollenfunktion

In Bezug auf die Verhinderung der Rollenfunktion erzielte Fremanezumab eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für die monatliche Dosierung.
Patienten unter der monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC waren klinisch relevant weniger in ihrer Rollenfunktion verhindert in Monat 3 (Hedges' g = 0,54; 95 %-KI [0,235; 0,839]). Für die vierteljährliche Dosierung zeigte sich ebenfalls, dass Patienten weniger in ihrer Rollenfunktion verhindert waren.

In Monat 3 – Einschränkung der Rollenfunktion: MSQoL Responder

Eine Verbesserung von mindestens 5,0 wird im Fall der Domäne „Einschränkung der Rollenfunktion“ als klinisch relevant betrachtet und wurde im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung post hoc bewertet [21].
In Bezug auf eine klinisch relevante Einschränkung der Rollenfunktion erzielte die monatliche Dosierung von Fremanezumab einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.
Für den Vergleich von Baseline zu Monat 3 war die Responserate in der mITTc-Population, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 5,0 Punkte zu erreichen, unter Fremanezumab signifikant um 35 % gegenüber Placebo + BSC erhöht (mtl. vs. P + BSC: ≥ 5,0 Punkte: RR = 1,35 [1,065; 1,720] p = 0,0134).

In Monat 3 – Verhinderung der Rollenfunktion: MSQoL Responder

Eine klinisch relevante Verhinderung der Rollenfunktion liegt in dem Bereich von einer Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte und wurde im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung post hoc bewertet [21].
In Bezug auf eine klinisch relevante Verhinderung der Rollenfunktion erzielte die monatliche Dosierung von Fremanezumab eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für beide Dosierungen.
Für den Vergleich von Baseline zu Monat 3 war die Responserate eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte zu erreichen in der mITTc-Population unter Fremanezumab signifikant um 44 % bzw. 71 % und 45 % bzw. 56 % gegenüber Placebo + BSC erhöht (vj. vs. P + BSC: ≥ 5,0 Punkte: RR = 1,44; 95 %-KI [1,111; 1,855]; p = 0,0057; ≥ 7,9 Punkte: RR = 1,71; 95 %-KI [1,225; 2,374]; p = 0,0016; mtl. vs. P + BSC: ≥ 5,0 Punkte: RR = 1,45; 95 %-KI [1,128; 1,870]; p = 0,0038; ≥ 7,9 Punkte: 1,56; 95 %-KI [1,116; 2,191]; p = 0,0094).

Sensitivitätsanalysen

Die a priori geplanten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt MMD zeigen kein abweichendes Ergebnis zu den dargestellten Ergebnissen der mITTc. Die Daten werden in Modul 5 dargestellt.

Subgruppenanalysen

Es wurden 19 Merkmale auf Effektmodifikationen untersucht: Alter, Geschlecht, Geographische Region, Land, Migränetyp, 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie, Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien, Übergebrauch an Akutmedikation, Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline bei EM-Patienten, Häufigkeit der Migränetage zu Baseline, Rasse, Aurasymptome zu Baseline, Art der Wirkstoffklasse der Vortherapien: Topiramat, Flunarizin, Antidepressiva, Beta-Blocker, Candesartan, Clostridium botulinum Toxin Typ und Valproinsäure. Ein statistischer Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen den Subgruppen wurde anhand von Interaktionstests vorgenommen. Es wurden nur Subgruppenanalysen regelhaft durchgeführt, falls jede

Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen auftraten. Eine Effektmodifikation lag bei einem p-Wert < 0,05 im Interaktionstest vor.

Es werden in Tabelle 4-12 nur die Subgruppenmerkmale zusammenfassend dargestellt, für die sich ein p-Wert < 0,05 in den Interaktionstests ergab und für die ein klinisch relevanter Unterschied innerhalb eines Merkmals vorlag und ein Zusatznutzen in der vorliegenden Nutzenbewertung abgeleitet wird. Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich ab Abschnitt 4.3.1.3.2.40.

Tabelle 4-12: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der mITTc-Population der FOCUS-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators

Endpunkt	**Subgruppe mit klinisch relevantem Ergebnis**
Veränderung der durchschnittlichen MMD	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3/12 Wochen): nein
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	Vortherapie Topiramat: nein
	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3/12 Wochen): nein
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3/12 Wochen): nein
Veränderung der MHD	Vortherapie Topiramat: nein
	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3): nein
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	Vortherapie Candesartan: nein
	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3): nein
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3): nein
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien: 3 und 4
	Übergebrauch an Akutmedikation (Monat 3): nein
HIT-6 Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)	Vortherapie Botox: ja
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	Geschlecht: weiblich
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	Vortherapie Topiramat: nein
	Vortherapie Antidepressiva: ja
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	Geschlecht: weiblich
	Vortherapie Candesartan: nein
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderung des G-BA [15] Detaillierte Ergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.40	

Tabelle 4-13: Subgruppenergebnisse der mITTc-Population der FOCUS-Studie mit klinisch relevantem Unterschied innerhalb eines Effektmodifikators

FOCUS mITTc		**n**	**P N = 83**	**vj. N = 86**	**mtl. N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
MMD					
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	0,18 [-0,246; 0,606] 0,4077	-0,28 [-0,705; 0,145] 0,1961	-0,41 [-0,837; 0,022] 0,0630
	Nein	n	40	44	49
		Hedges' g	**-1,00 [-1,460; -0,544]** < 0,0001	**-1,22 [-1,678; -0,765]** < 0,0001	-0,30 [-0,714; 0,110] 0,1512
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	-0,25 [-0,676; 0,177] 0,2519	-0,53 [-0,961; -0,100] 0,0157	-0,24 [-0,665; 0,189] 0,2744
	Nein	n	40	44	49
		Hedges' g	**-1,23 [-1,701; -0,759]** < 0,0001	**-1,23 [-1,686; -0,773]** < 0,0001	-0,11 [-0,518; 0,302] 0,6054
Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat					
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	53	71	75
		Hedges' g	-0,01 [-0,365; 0,349] 0,9645	-0,40 [-0,755; -0,044] 0,0275	-0,40 [-0,727; -0,069] 0,0179
	Nein	n	30	15	17
		Hedges' g	-0,79 [-1,429; -0,144] 0,0165	**-1,17 [-1,812; -0,523]** 0,0004	-0,50 [-1,210; 0,203] 0,1627
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	0,24 [-0,189; 0,664] 0,2752	-0,35 [-0,773; 0,079] 0,1108	-0,55 [-0,979; -0,112] 0,0136
	Nein	n	40	44	49

FOCUS mITTc		**n**	**P N = 83**	**vj. N = 86**	**mtl. N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		Hedges' g	**-0,84 [-1,290; -0,390]** 0,0003	**-0,97 [-1,417; -0,532]** < 0,0001	-0,26 [-0,675; 0,148] 0,2089
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	-0,20 [-0,627; 0,226] 0,3570	-0,54 [-0,970; -0,109] 0,0141	-0,33 [-0,761; 0,096] 0,1280
	Nein	n	40	44	49
		Hedges' g	**-1,18 [-1,646; -0,710]** < 0,0001	**-1,08 [-1,531; -0,635]** < 0,0001	-0,09 [-0,497; 0,322] 0,6758
Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat					
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	0,04 [-0,388; 0,463] 0,8621	-0,22 [-0,645; 0,203] 0,3077	-0,27 [-0,698; 0,156] 0,2140
	Nein	n	40	44	49
		Hedges' g	**-0,74 [-1,185; -0,293]** 0,0012	**-0,76 [-1,192; -0,326]** 0,0006	-0,22 [-0,627; 0,195] 0,3025
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	-0,16 [-0,586; 0,266] 0,4627	-0,31 [-0,735; 0,115] 0,1533	-0,14 [-0,564; 0,287] 0,5233
	Nein	n	40	44	49
		Hedges' g	**-0,88 [-1,333; -0,429]** 0,0001	**-0,82 [-1,257; -0,386]** 0,0002	-0,17 [-0,584; 0,237] 0,4065
MHD					
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	53	71	75
		Hedges' g	-0,06 [-0,412; 0,302] 0,7618	-0,40 [-0,753; -0,043] 0,0282	-0,33 [-0,660; -0,003] 0,0476

FOCUS mITTc		**n**	**P N = 83**	**vj. N = 86**	**mtl. N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
	Nein	n	30	15	17
		Hedges' g	**-0,91 [-1,556; -0,256]** 0,0063	**-1,07 [-1,708; -0,435]** 0,0010	-0,34 [-1,038; 0,362] 0,3442
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	0,23 [-0,192; 0,661] 0,2811	-0,40 [-0,830; 0,024] 0,0646	-0,58 [-1,014; -0,145] 0,0089
	Nein	n	40	44	49
		Hedges' g	**-1,01 [-1,466; -0,550]** < 0,0001	**-0,86 [-1,292; -0,418]** 0,0001	-0,02 [-0,429; 0,390] 0,9252
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	-0,27 [-0,696; 0,158] 0,2169	**-0,63 [-1,069; -0,201]** 0,0041	-0,32 [-0,747; 0,109] 0,1443
	Nein	n	40	44	49
		Hedges' g	**-1,24 [-1,711; -0,767]** < 0,0001	**-1,10 [-1,547; -0,649]** < 0,0001	-0,02 [-0,427; 0,392] 0,9335
Tage mit Übelkeit oder Erbrechen					
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	11	12	12
		Hedges' g	0,02 [-0,794; 0,843] 0,9533	0,10 [-0,718; 0,920] 0,8087	0,04 [-0,758; 0,842] 0,9182
	Nein	n	72	74	80
		Hedges' g	**-0,71 [-1,041; -0,370]** < 0,0001	**-0,76 [-1,093; -0,433]** < 0,0001	-0,07 [-0,388; 0,247] 0,6625
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	0,00 [-0,421; 0,429] 0,9861	-0,17 [-0,594; 0,253] 0,4306	-0,14 [-0,562; 0,289] 0,5305

FOCUS mITTc		**n**	**P N = 83**	**vj. N = 86**	**mtl. N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
	Nein	n	40	44	49
		Hedges' g	**-0,71 [-1,159; -0,270]** 0,0016	**-0,92 [-1,362; -0,482]** < 0,0001	-0,20 [-0,612; 0,209] 0,3365
Tage mit Photo- oder Phonophobie					
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	-0,16 [-0,588; 0,264] 0,4562	-0,58 [-1,017; -0,153] 0,0080	-0,36 [-0,784; 0,073] 0,1043
	Nein	n	40	44	49
		Hedges' g	**-1,11 [-1,571; -0,643]** < 0,0001	**-1,30 [-1,756; -0,835]** < 0,0001	-0,38 [-0,790; 0,037] 0,0742
Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – mITTc					
Änderung in Monat 3					
Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien	2	n	28	35	32
		Hedges' g	-0,29 [-0,786; 0,213] 0,2612	-0,21 [-0,722; 0,295] 0,4103	0,08 [-0,400; 0,559] 0,7461
	3	n	30	30	35
		Hedges' g	-0,32 [-0,834; 0,186] 0,2127	**-0,80 [-1,311; -0,295]** 0,0019	-0,43 [-0,924; 0,063] 0,0873
	4	n	25	21	25
		Hedges' g	-0,12 [-0,713; 0,464] 0,6794	**-1,07 [-1,669; -0,477]** 0,0004	**-0,98 [-1,610; -0,360]** 0,0020
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	0,03 [-0,390; 0,460] 0,8725	-0,60 [-1,034; -0,169] 0,0064	-0,57 [-1,006; -0,138] 0,0098
	Nein	n	40	44	49
		Hedges' g	**-0,96 [-1,416; -0,505]** < 0,0001	**-1,01 [-1,451; -0,563]** < 0,0001	-0,16 [-0,570; 0,251] 0,4458

FOCUS mITTc		**n**	**P N = 83**	**vj. N = 86**	**mtl. N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
HIT-6-Responder					
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Botox	Ja	n	14	13	20
		# Responder	0	6	10
		RR	13,96 [0,867; 24,909] 0,0630	14,85 [0,944; 33,788] 0,0550	1,08 [0,521; 2,254] 0,8305
	Nein	n	69	73	72
		# Responder	0	35	43
		RR	**67,14 [4,199; 1073,468] 0,0029**	**83,40 [5,235; 1328,565] 0,0017**	1,25 [0,918; 1,690] 0,1583
Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)					
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	70	69	74
		Hedges' g	**0,61 [0,273; 0,954]** 0,0004	**0,78 [0,442; 1,120]** < 0,0001	0,20 [-0,128; 0,529] 0,2321
	Männlich	n	13	17	18
		Hedges' g	-0,15 [-0,873; 0,573] 0,6845	-0,23 [-0,943; 0,489] 0,5347	-0,05 [-0,708; 0,618] 0,8935
MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)					
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	53	71	75
		Hedges' g	0,19 [-0,170; 0,543] 0,3056	0,27 [-0,080; 0,626] 0,1299	0,11 [-0,217; 0,432] 0,5167
	Nein	n	30	15	17
		Hedges' g	**1,05 [0,390; 1,710]** 0,0018	**1,31 [0,651; 1,963]** 0,0001	0,36 [-0,341; 1,061] 0,3138

FOCUS mITTc		**n**	**P N = 83**	**vj. N = 86**	**mtl. N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	33	24	29
		Hedges' g	**0,83 [0,277; 1,374**] 0,0032	**1,17 [0,629; 1,714]** < 0,0001	0,52 [-0,033; 1,068] 0,0652
	Nein	n	50	62	63
		Hedges' g	0,20 [-0,169; 0,578] 0,2837	0,19 [-0,180; 0,564] 0,3111	-0,01 [-0,362; 0,339] 0,9498
MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)					
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	70	69	74
		# Responder	0	45	45
		RR	**92,31 [5,800; 1469,062] 0,0014**	**86,11 [5,407; 1371,386] 0,0016**	0,93 [0,725; 1,199] 0,5853
	Männlich	n	13	17	18
		# Responder	0	9	9
		RR	14,66 [0,933; 230,141] 0,0560	13,86 [0,881; 218,170] 0,0615	0,94 [0,496; 1,798] 0,8618
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	11	12	12
		# Responder	0	4	6
		RR	8,28 [0,499; 137,509] 0,1404	11,96 [0,755; 189,479] 0,0783	1,50 [0,563; 3,997] 0,4174
	Nein	n	72	74	80
		# Responder	0	50	48
		RR	**98,29 [6,180; 1563,330] 0,0012**	**87,36 [5,486; 1391,263] 0,0015**	0,89 [0,700; 1,127] 0,3292
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Es ist grundsätzlich zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz bzw. klinischen Relevanz in einzelnen Subgruppen nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist. Darüber hinaus war die Studie statistisch nicht darauf ausgelegt, die Wirksamkeit in den oben genannten Patientenuntergruppen zu untersuchen.

Für das Merkmal **„Übergebrauch an Akutmedikation“** zeigte sich eine Effektmodifikation bei sieben Endpunkten (Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13). Im Rahmen einer umfassenden Migränebehandlung werden unabhängig von prophylaktischen Therapien akute Migränemedikamente zur Behandlung von Migräneattacken eingesetzt. Innerhalb der Studie war die Verwendung von symptomatischen (akuten) Medikamenten unter sorgfältiger Erfassung ihres Verbrauchs demnach gestattet. Übermäßiger Gebrauch von Medikamenten zur akuten Behandlung von Migräne erhöht das Risiko für Patienten unerwünschte Ereignisse zu erleiden. Diese sind ein anerkannter Faktor für die Migräneprogression (von EM zu CM). Zudem kann die Differentialdiagnose zwischen CM und Medikamenten-induzierten Kopfschmerzen und Spannungskopfschmerzen kann schwierig sein [22]. Ein Übergebrauch innerhalb der FOCUS-Studie lag vor, wenn ein Patient an ≥ 15 Tagen Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen oder an ≥ 10 Tagen migränespezifische Akutmedikation bzw. eine kombinierte Medikation einnahm. Ein Übergebrauch/Missbrauch von Akutmedikation kann den Effekt von Fremanezumab verschleiern bzw. ein Ansprechen unmöglich machen. Der Effekt innerhalb der mITTc, dass Patienten ohne Übergebrauch in der FOCUS-Studie eine klinisch relevante Reduktion von Migränesymptomen und deren Begleitsymptomen erfahren, bestätigt sich nicht grundsätzlich über alle Endpunkte und lediglich für den Endpunkt „Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ in der ITT-Population. Der Effekt bestätigt sich zudem nicht in der HALO (CM)-Studie. Darüber hinaus war Fremanezumab wesentlich mehr wirksam bei Patienten mit CM mit akuter Kopfschmerzmedikation.

Für das Merkmal **„Vortherapie Topiramat“** zeigte sich eine Effektmodifikation bei drei Endpunkten (Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13). Der Effekt innerhalb der mITTc, dass Patienten ohne Topiramat-Vortherapie in der FOCUS-Studie eine klinisch relevante Reduktion von Migränesymptomen und deren Begleitsymptomen erfahren, bestätigt sich nicht grundsätzlich über alle Endpunkte.

Für das Merkmal **„Vortherapie Candesartan“** zeigte sich eine Effektmodifikation bei zwei Endpunkten (Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen Patienten mit und ohne Vortherapie von Candesartan kann möglicherweise durch die geringe Anzahl an Patienten mit Candesartan-Therapie erklärt werden (≤ 12 Patienten pro Studienarm).

Für das Merkmal **„Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien“** zeigte sich eine Effektmodifikation bei einem Endpunkt (Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13). Patienten mit 3 und 4 Wirkstoffklassen als Vortherapie zeigten einen klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab in monatlicher Dosierung. Da sich eine Effektmodifikation nur bei einem Endpunkt zeigt, wird die Relevanz dieses Ergebnisses als gering eingestuft und es kann keine abschließende Bewertung durchgeführt werden.

Für das Merkmal **„Vortherapie Botox“** zeigte sich eine Effektmodifikation bei einem Endpunkt (Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen Patienten mit und ohne Vortherapie von Botox sind wahrscheinlich durch die geringe Stichprobengröße in der Untergruppe der Patienten mit Botox-Therapie begründet (≤ 14 Patienten pro Studienarm). Da sich eine Effektmodifikation zudem nur bei einem Endpunkt zeigt, wird die Relevanz dieses Ergebnisses als gering eingestuft und es kann keine abschließende Bewertung durchgeführt werden.

Für das Merkmal **„Geschlecht“** zeigte sich eine Effektmodifikation bei zwei Endpunkten (Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13). Die beobachteten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Männern und Frauen sind wahrscheinlich durch die geringe Stichprobengröße in der männlichen Untergruppe (≤ 17 Männer pro Studienarm) bedingt.

Für das Merkmal **„Vortherapie Antidepressiva“** zeigte sich eine Effektmodifikation bei einem Endpunkt (Tabelle 4 10 und Tabelle 4 11). Patienten mit einer Vortherapie von Antidepressiva wiesen einen klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Fremanezumab auf. Wiederrum tritt dieser Effekt nur bei einem Endpunkt auf und es kann keine klare Aussage hinsichtlich der Relevanz getroffen werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen der Population c aus der FOCUS-Studie

Für Fremanezumab ergeben sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse der mITTc-Population folgende klinisch relevanten Behandlungsvorteile gegenüber Placebo + BSC:

1. Verringerung der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
2. Klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
3. Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
4. Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab
5. Verringerung der MHD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
6. Klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MHD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
7. Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
8. Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
9. Verringerung der MAHMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
10. Verringerung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation unter Fremanezumab in beiden Dosierungen

11. Verringerung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung gemessen anhand der Veränderung des HIT-6 unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab
12. Klinisch signifikante Verringerung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung gemessen anhand der HIT-6-Respondern unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
13. Verringerung der Beeinträchtigung am Arbeitsplatz und von Freizeitaktivitäten gemessen anhand des WPAI (Gesamteinschränkung) und WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung) unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab
14. Verringerung der Einschränkung der Rollenfunktion gemessen anhand des MSQoL unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab
15. Klinisch signifikante Verringerung der Einschränkung der Rollenfunktion gemessen anhand der MSQoL-Responder unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab
16. Verringerung der Verhinderung der Rollenfunktion gemessen anhand des MSQoL unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab
17. Klinisch signifikante Verringerung der Verhinderung der Rollenfunktion gemessen anhand der MSQoL-Responder unter Fremanezumab in beiden Dosierungen

In der Auswertung zeigten sich klinisch relevante Vorteile für die monatliche und die vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC. Der Zusatznutzen von Fremanezumab basiert auf signifikanten Ergebnissen aus der Dimension Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für Fremanezumab ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit CM und EM. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + BSC.

4.1.4 Unterstützend dargestellte Studien

Die Daten der Studien TEV48125-CNS-30051, LBR-101-021 und -022 werden unterstützend vorgelegt.

Methodik der Studie TEV48125-CNS-30051

Im Rahmen der multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Parallelgruppen-Phase-3-Studie TEV48125-CNS-30051 wurde die langfristige Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fremanezumab in einer monatlichen (Dosierung in Monat 1/2/3:CM: 675(nur bei rollover von Placebo oder neuen Patienten)/225/225 mg s.c., EM: 225/225/225 mg s.c.) gegenüber einer vierteljährlichen Dosierung (CM und EM: 675/Placebo/Placebo) von Fremanezumab untersucht. Patienten, die in den Zulassungsstudien HALO (CM) und HALO (EM) in die Fremanezumab-Behandlungsgruppen randomisiert wurden, erhielten weiterhin Fremanezumab. Patienten, die in die jeweiligen Placebo-Behandlungsgruppen randomisiert wurden, erhielten oben genannte Fremanezumab-Behandlungen.

Etwa 300 Patienten (von denen bei etwa der Hälfte die Diagnose CM und der anderen Hälfte die Diagnose EM vorlag) hatten nicht an den pivotalen Wirksamkeitsstudien HALO (CM) und HALO (EM) teilgenommen und kamen mit einer 28-tägigen Run-in-Phase neu in die Studie TEV48125-CNS-30051.

Die noch laufende Studie besteht aus einer 28-tägigen Run-in-Phase (nur für die Gruppe der neuen Patienten) und einer anschließenden 12-monatigen doppelblinden Behandlungsphase und einem Follow-up von 7,5 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme mit monatlicher Dosierung oder vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab randomisiert.

Die gesamte geplante Studiendauer beträgt pro Studienteilnehmer 19 Monate. Die Studie wird an 134 Zentren in neun Ländern durchgeführt.

Die vorgelegte Analyse zeigt die Ergebnisse von insgesamt 1110 Patienten mit CM und 780 Patienten mit EM:

- Monatliche Dosierung von 225 mg s.c. Fremanezumab (CM: 559 Patienten, EM: 386 Patienten)
    - neu hinzugekommene Patienten und Patienten aus pivotalen Studien (rollover) aus Placeboarm: CM (251 Patienten), EM (168 Patienten)
    - Patienten aus pivotalen Studien (rollover) aus aktiven Behandlungsarmen: CM (308 Patienten), EM (218 Patienten)
- Vierteljährliche Dosierung von 675 mg Fremanezumab (CM: 551 Patienten, EM: 394 Patienten)
    - neu hinzugekommene Patienten und Patienten aus pivotalen Studien (rollover) aus Placeboarm: CM (244 Patienten), EM (176 Patienten)

- Patienten aus pivotalen Studien (rollover) aus aktiven Behandlungsarmen: CM (307 Patienten), EM (218 Patienten)

Die deskriptiven Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über 14 Endpunkte:

1. MMD
2. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD
3. Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
4. Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
5. MHD
6. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD
7. Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat
8. Auftreten von Begleitsymptomen wie Übelkeit oder Erbrechen
9. Auftreten von Begleitsymptomen wie Photophobie oder Phonophobie
10. MAHMD
11. HIT-6
12. MIDAS
13. VAS des EQ-5D-5L
14. WPAI

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Beurteilung der Lebensqualität erfolgte über den krankheitsspezifischen Fragebogen MSQoL.

Sicherheit

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UEs, UEs von besonderem Interesse, Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie SUEs.

Sensitivitätsanalysen

Im statistischen Analyseplan der Studie TEV48125-CNS-30051 waren keine Sensitivitätsanalysen a priori spezifiziert.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Studie wurden hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren untersucht. Um eine Effektmodifikation der drei Faktoren Begleitmedikation zu Baseline, Einnahme von Topiramat als Migräneprophylaxe in der Vergangenheit, Einnahme von Clostridium botulinum Toxin Typ A als Migräneprophylaxe in der Vergangenheit zu untersuchen, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des IQWiG und der VerfO des G-BA beschrieben [4; 5]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte Studie TEV48125-CNS-30051 der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie als „niedrig“ eingestuft. Sie ist damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet.

Die eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studie TEV48125-CNS-30051wurde anhand der Kriterien des CONSORT-Statements (2010) methodisch in Anhang 4-E charakterisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung und Beschreibung der Ergebnisse von monatlicher und vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab bei Patienten mit CM oder EM über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten erfolgt in Tabelle 4-14.

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der Studie TEV48125-CNS-30051

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
Mortalität							
Überlebensrate	Es verstarb kein Patient.			Es verstarb kein Patient.			Es verstarb kein Patient.
Morbidität							
Veränderung der durchschnittlichen **MMD**	-7,8 (6,98) -7,6 (6,88)	-8,2 (6,08) -7,0 (6,55)	-8,1 (6,50) -7,2 (6,70)	-4,5 (4,21) -5,5 (3,68)	-5,5 (3,99) -5,0 (3,78)	-5,1 (4,10) -5,2 (3,74)	Es zeigte sich eine Verringerung der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen.
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 % (klinisch relevant)	106 (54) 102 (52)	141 (59) 127 (54)	247 (57) 229 (53)	72 (58) 95 (68)	131 (75) 111 (64)	203 (68) 206 (66)	Die Mehrheit der Patienten zeigte eine Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	-7,7 (6,79)	-7,9 (6,00)	-7,8 (6,36)	-4,4 (4,25)	-5,0 (3,91)	-4,8 (4,06)	Es zeigte sich eine Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
	-7,2 (6,50)	-7,1 (6,90)	-7,2 (6,71)	-5,1 (3,66)	-4,8 (3,74)	-4,9 (3,70)	Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	-60,4 (75,73)	-66,9 (72,74)	-64,0 (74,09)	-32,9 (37,08)	-39,0 (30,90)	-36,4 (33,69)	Es zeigte sich eine Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-57,0 (64,38)	-55,7 (70,87)	-56,3 (67,89)	-36,8 (27,74)	-30,4 (28,91)	-33,3 (28,53)	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl der **MHD**	-6,7 (6,14)	-7,0 (5,35)	-6,8 (5,72)	-4,0 (3,85)	-4,4 (3,51)	-4,2 (3,65)	Es zeigte sich eine Verringerung der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-6,7 (5,87)	-6,1 (5,85)	-6,4 (5,86)	-4,5 (3,46)	-4,3 (3,43)	-4,4 (3,44)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	-32,4 (50,74)	-36,9 (39,23)	-34,9 (44,82)	-21,7 (28,79)	-22,8 (22,53)	-22,4 (25,29)	Es zeigte sich eine Verringerung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-37,3 (49,37)	-33,5 (41,64)	-35,2 (45,33)	-24,1 (24,98)	-20,2 (24,00)	-22,0 (24,48)	
Anteil der Patienten mit **≥ 50 % Reduktion der MHD**	109 (56)	147 (62)	256 (59)	72 (58)	126 (72)	198 (66)	Die Mehrheit der Patienten zeigte eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	106 (54)	126 (54)	232 (54)	93 (67)	119 (68)	212 (68)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Übelkeit oder Erbrechen**	-4,9 (5,77)	-4,7 (5,89)	-4,8 (5,83)	-2,4 (3,72)	-2,7 (3,55)	-2,6 (3,62)	Es zeigte sich eine Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-4,7 (5,8)	-4,0 (5,95)	-4,3 (5,89)	-3,0 (3,20)	-2,7 (4,23)	-2,8 (3,80)	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tage**n mit Photophobie oder Phonophobie**	-5,7 (7,11)	-5,9 (6,01)	-5,8 (6,52)	-3,5 (4,18)	-3,3 (3,97)	-3,4 (4,05)	Es zeigte sich eine Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-5,3 (6,37)	-4,4 (6,29)	-4,8 (6,33)	-3,5 (3,78)	-3,4 (3,91)	-3,5 (3,85)	
Veränderung der **MAHMD**	-5,6 (6,49)	-6,8 (5,66)	-6,2 (6,07)	-3,8 (4,14)	-4,7 (4,23)	-4,4 (4,21)	Es zeigte sich eine Verringerung der Tage mit Einnahme von Akutmedikation unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-6,3 (6,79)	-5,7 (6,48)	-6,0 (6,62)	-4,8 (3,66)	-4,4 (3,73)	-4,6 (3,70)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
HIT-6	-7,2 (7,86)	-8,4 (7,95)	-7,8 (7,93)	Nicht erhoben			Es zeigte sich eine Verringerung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM.
	-6,6 (7,25)	-7,5 (7,77)	-7,1 (7,55)				
MIDAS (Gesamtscore)	Nicht erhoben			-27,2 (28,72)	-26,1 (31,76)	-26,5 (30,48)	Es zeigte sich eine Verringerung der kopfschmerzbedingten Behinderung unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei EM.
				-23,5 (26,23)	-29,8 (31,36)	-27,1 (29,35)	
MIDAS* (Grad der Behinderung I bis IV)	Nicht erhoben			I: 8 (5);55 (47) II: 9 (6);19 (16) III: 24 (15);26 (22) IV: 121 (75);19 (16)	I: 20 (9);109 (64) II: 19 (9);20 (12) III: 34 (16);23 (14) IV: 140 (66);18 (11)	I: 28 (7);164 (57) II: 28 (7);39 (14) III: 58 (15);49 (17) IV: 261 (70);37 (13)	Es zeigte sich eine Verbesserung des Schweregrades der kopfschmerzbedingten Behinderung unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei EM.
				I: 15 (9);77 (56) II: 12 (7); 22 (16) III: 30 (17);14 (10) IV: 116 (67); 24 (18)	I: 9 (4); 82 (50) II: 20 (9); 35 (21) III: 37 (17);22 (13) IV: 147 (69);25 (15)	I: 24 (6); 159 (63) II: 32 (8);57 (16) III: 67 (17);36 (12) IV: 263 (68); 49 (16)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
VAS des EQ-5D-5L	4,2 (20,10)	7,0 (18,27)	5,8 (19,15)	5,1 (16,40)	4,5 (16,48)	4,7 (16,43)	Es zeigte sich eine Verbesserung des gesundheitlichen Zustandes unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	3,8 (19,81)	7,0 (19,53)	5,6 (19,70)	4,4 (16,76)	6,3 (16,36)	5,5 (16,54)	
WPAI (Absentismus)	-2,8 (16,41)	-3,8 (20,84)	-3,4 (19,00)	-1,6 (18,43)	-3,6 (15,33)	-2,7 (16,77)	Es zeigte sich eine geringere Abwesenheit bei der Arbeit unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-0,6 (23,60)	-3,0 (17,67)	-1,9 (20,58)	-1,6 (18,67)	-4,8 (19,40)	-3,4 (19,13)	
WPAI (Präsentismus)	-14,9 (26,97)	-15,6 (25,73)	-15,3 (26,24)	-14,0 (28,65)	-14,9 (27,51)	-14,5 (27,97)	Es zeigte sich eine geringere Einschränkung bei der Arbeit unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-11,9 (28,91)	-16,7 (28,07)	-14,6 (28,51)	-17,6 (29,64)	-18,1 (28,56)	-17,9 (28,97)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
WPAI (Gesamteinschränkung)	-16,3 (29,24)	-17,3 (27,46)	-16,8 (28,22)	-16,6 (30,48)	-16,2 (29,66)	-16,4 (29,97)	Es zeigte sich eine geringere Gesamteinschränkung der Arbeit unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-12,0 (31,08)	-17,9 (28,73)	-15,2 (29,91)	-19,3 (32,16)	-20,5 (30,16)	-20,0 (30,97)	
WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung)	-15,3 (31,50)	-19,0 (28,29)	-17,3 (29,80)	-17,5 (28,75)	-15,2 (27,12)	-16,2 (27,82)	Es zeigte sich eine geringere Aktivitätseinschränkung unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-13,2 (28,52)	-18,0 (30,04)	-15,9 (29,44)	-19,6 (28,42)	-16,5 (28,87)	-17,9 (28,67)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	22,4 (23,36)	25,5 (22,89)	24,1 (23,13)	23,1 (21,16)	26,2 (19,65)	24,9 (20,34)	Es zeigte sich eine geringere Einschränkung täglicher Aktivitäten unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	20,5 (24,11)	24,9 (23,92)	22,9 (24,08)	23,6 (21,85)	26,1 (19,20)	25,0 (20,41)	
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	15,9 (21,39)	18,9 (23,25)	17,5 (22,47)	17,8 (19,55)	19,4 (18,04)	18,7 (18,69)	Es zeigte sich eine geringere Verhinderung täglicher Aktivitäten unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	14,4 (22,66)	17,5 (20,89)	16,1 (21,74)	17,7 (19,74)	19,6 (16,75)	18,8 (18,13)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	21,6 (26,34)	25,9 (26,40)	24,0 (26,44)	23,3 (26,39)	25,7 (23,73)	24,7 (24,90)	Es zeigte sich eine Verbesserung der emotionalen Funktion unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	21,1 (26,25)	23,9 (25,39)	22,6 (25,79)	25,4 (25,07)	24,6 (23,75)	24,9 (24,31)	
Sicherheit (Safety Population)							
UEs	227 (91)	272 (88)	499 (89)	138 (82)	185 (85)	323 (84)	Vergleichbare Anzahl an Patienten mit UE unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM ab.
	209 (86)	247 (80)	456 (83)	153 (87)	176 (81)	329 (84)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
UEs von besonderem Interesse	9 (4)	6 (2)	15 (3)	11 (7)	4 (2)	15 (4)	Vergleichbare Anzahl an Patienten mit UE von besonderem Interesse unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM ab.
	7 (3)	8 (3)	15 (3)	7 (4)	6 (3)	13 (3)	
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	10 (4)	9 (3)	19 (3)	9 (5)	9 (4)	18 (5)	Vergleichbare Anzahl an Patienten bricht Therapie aufgrund eines UEs unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM ab.
	11 (5)	8 (3)	19 (3)	10 (6)	10 (5)	20 (5)	
SUEs	18 (7)	16 (5)	34 (6)	8 (5)	12 (6)	20 (5)	Vergleichbare Anzahl an Patienten mit SUEs unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	21 (9)	13 (4)	34 (6)	13 (7)	7 (3)	20 (5)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	

*Veränderung von Baseline; zu End-of-treatment

CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, FAS = Full Analysis Population [Patienten der Safety-Population mit mindesten 10 Tagen Wirksamkeitsbewertung (Tagebuch) nach der 1. Injektion], HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, MAHMD = monthly acute headache medication days, MIDAS = Migraine Disability Assessment Score, MMD = monthly migraine days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Quelle: Studienbericht [23]

Subgruppenanalysen

Es wurden drei Merkmale als Effektmodifikationen a priori definiert und untersucht: Begleitmedikation zu Baseline, Einnahme von Topiramat als Migräneprophylaxe in der Vergangenheit, Einnahme von Clostridium botulinum Toxin Typ A als Migräneprophylaxe in der Vergangenheit.

Es werden in Tabelle 4-15 nur die Subgruppenmerkmale der gesamten Subgruppenpopulation zusammenfassend dargestellt. Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich unter Abschnitt 4.3.1.3.2.61.

Tabelle 4-15: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „MMD“ der Studie TEV48125-CNS-30051

Veränderung der MMD in Monat 12 – Subgruppen		
TEV48125-CNS-30051	**CM**	**EM**
	mtl.	**mtl.**
	vj.	**vj.**
	MW (SD)	
mit Begleitmedikation	-6,8 (6,79)	-4,8 (4,63)
	-6,9 (5,79)	-4,2 (3,94)
ohne Begleitmedikation	-8,5 (6,36)	-5,2 (3,91)
	-7,4 (6,96)	-5,5 (3,63)
Vorheriger Einnahme von Topiramat	-7,2 (6,42)	-5,3 (3,95)
	-6,7 (6,79)	-4,9 (3,72)
Vorheriger Einnahme von Clostridium botulinum Toxin Typ A	-6,1 (6,80)	-4,5 (3,78)
	-5,8 (6,18)	-5,7 (3,74)

CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, MMD = monthly migraine days, mtl. = montaliche Dosierung Fremanezumab, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der Ergebnisse für den Endpunkt „MMD“ der Studie TEV48125-CNS-30051

Veränderung der MMD in Monat 12 – gesamte FAS-Population		
TEV48125-CNS-30051	**CM**	**EM**
	mtl.	**mtl.**
	vj.	**vj.**
	MW (SD)	
	-8,1 (6,50)	-5,1 (4,10)
	-7,2 (6,70)	-5,2 (3,74)

CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, MMD = monthly migraine days, mtl. = montaliche Dosierung Fremanezumab, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse bei der Betrachtung von Patienten mit oder ohne Begleitmedikation, Patienten mit vorherigem Topiramat-Gebrauch und Patienten mit vorherigem Clostridium botulinum Toxin Typ A-Gebrauch und der gesamten FAS-Population (Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16).

Schlussfolgerungen TEV48125-CNS-30051

Die Ergebnisse der Langzeitstudie TEV48125-CNS-30051 (Tabelle 4-14) unterstützen die Ergebnisse der beiden HALO-Studien und der FOCUS-Studie und zeigen eine anhaltende Reduktion migränespezifischer Symptome und eine gute Verträglichkeit beider Dosierungen sowohl bei CM als auch bei EM.

Methodik der LBR-101-021-Studie

Im Rahmen der multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Phase-2b-Studie LBR-101-021 wurde ebenfalls auf Gleichheit von Fremanezumab in zwei verschiedenen Dosierungen (Dosierung in Monat 1/2/3, niedrig: 675/225/225 mg s.c., hoch: 900/900/900 mg s.c.) gegenüber Placebo (Placebo/Placebo/Placebo) getestet. Patienten mit CM wurden in die Studie eingeschlossen. Den Patienten war es erlaubt, während der Studie bis zu zwei Medikamente zur Migräneprophylaxe weiter einzunehmen, sofern diese für zwei Monate vor Beginn der Run-in-Phase stabil dosiert waren. Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und einer anschließenden 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase. Der Follow-up betrug 28 Tage. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme mit niedriger Dosierung 675/225/225 mg s.c., hoher Dosierung von 900/900/900 mg s.c. oder Placebo randomisiert.

Die gesamte geplante Studiendauer betrug pro Studienteilnehmer 16 Wochen. Die Studie wurde an 60 Zentren in den USA durchgeführt.

Die vorgelegte Analyse zeigt die Ergebnisse von 88 Patienten in der 675/225/225 mg s.c.-Dosierung Fremanezumab, 87 Patienten in der 900/900/900 mg s.c.-Dosierung Fremanezumab und 89 Patienten in der Placebo-Gruppe (entspricht definierter ITT der Studie). Die Ergebnisse werden für die drei patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit unterstützend dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über sechs Endpunkte:

1. MMD
2. MHD
3. Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
4. Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat
5. MAHMD
6. MIDAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Beurteilung der Lebensqualität erfolgte nicht.

Sicherheit

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie SUEs.

Sensitivitätsanalysen

Im statistischen Analyseplan der LBR-101-021-Studie waren Sensitivitätsanalysen im Hinblick auf Annahmen basierend auf missing at random (MAR)-Daten a priori spezifiziert.

Subgruppenanalysen

Es wurden a priori keine Subgruppenanalysen spezifiziert.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des IQWiG und der VerfO des G-BA beschrieben [4; 5]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte LBR-101-021-Studie der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie als „niedrig“ eingestuft.

Die eingeschlossene randomisierte, kontrollierte LBR-101-021-Studie wurde anhand der Kriterien des CONSORT-Statements (2010) methodisch in Anhang 4-E charakterisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den Zusatznutzen der 675/225/225 mg s.c.- und 900/900/900 mg s.c.-Dosierung von Fremanezumab gegenüber Placebo bei Patienten mit CM erfolgt in Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18. Die Ergebnisse der LBR-101-021-Studie werden unterstützend dargestellt.

Tabelle 4-17: Signifikante Ergebnisse der ITT-Population der LBR-101-021-Studie

Endpunkt	**Signifikante Ergebnisse**
	In Monat 3
Dimension: Mortalität	
Überleben	□
Dimension: Morbidität	
Veränderung der durchschnittlichen MMD	■ (für hohe Dosierung)
Veränderung der MHD	■
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	■
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	□
Veränderung der MAHMD	■
MIDAS (Gesamtscore)	□
Dimension: Sicherheit	
deskriptiv beschrieben	

□ keine signifikante Verbesserung/Reduktion von Symptomen ■ signifikante Verbesserung/Reduktion von Symptomen

Sofern nicht anders angegeben, gelten die erzielten signifikanten Ergebnisse für beide Fremanezumab-Dosierungen.

hohe Dosierung = 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity (Tag emit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat, MIDAS = Migraine Disability Assessment; MMD = monatliche Migränetage

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der LBR-101-021-Studie

Dimension **Endpunkt**	**ITT*** P (N = 89) vs. niedrig (N = 87) vs. hoch (N = 85) ***Veränderung in Monat 3*** *niedrig (675/225/225 mg) vs. P* *hoch (900/900/900 mg s.c.) vs. P* *hoch vs. niedrig* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Ergebnis**
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb kein Patient	
Morbidität		
Veränderung der durchschnittlichen **MMD**	-5,07 (0,755) vs. -6,80 (0,774) vs. -7,08 (0,773) [LS MW (SE)] LS MD = -1,72 [-3,65; 0,21] p = 0,0801 **LS MD = -2,00 [-3,93; -0,08] p = 0,0414** LS MD = -0,28 [-2,23; 1,67] p = 0,7776	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der MMD unter hoher Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der **MHD**	-4,20 (0,670) vs. -6,04 (0,687) vs. -6,16 (0,686) [LS MW (SE)] **LS MD = -1,84 [-3,54; -0,14] p = 0,0345** **LS MD = -1,96 [-3,66; -0,26] p = 0,0237** LS MD = -0,12 [-1,84; 1,59] p = 0,8875	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	-37,10 (8,421) vs. -59,84 (8,618) vs. -67,51 (8,609) [LS MW (SE)] **LS MD = -22,74 [-44,28; -1,21] p = 0,0386** **LS MD = -30,41 [-51,88; -8,95] p = 0,0057** LS MD = -7,67 [-29,34; 14,01] p = 0,4865	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**ITT*** P (N = 89) vs. niedrig (N = 87) vs. hoch (N = 85) ***Veränderung in Monat 3*** *niedrig (675/225/225 mg) vs. P* *hoch (900/900/900 mg s.c.) vs. P* *hoch vs. niedrig* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Ergebnis**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	-20,85 (6,171) vs. -34,41 (6,335) vs. -32,10 (6,313) [LS MW (SE)] LS MD = -13,56 [-29,30; 2,19] p = 0,0912 LS MD = -11,25 [-26,93; 4,44] p = 0,1591 LS MD = 2,31 [-13,57; 18,19] p = 0,7747	Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied in Bezug auf die Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo in Monat 3. Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der **MAHMD**	-4,43 (0,715) vs. -6,58 (0,734) vs. -6,47 (0,734) [LS MW (SE)] **LS MD = -2,15 [-3,97; -0,34] p = 0,0201** **LS MD = -2,04 [-3,85; -0,23] p = 0,0272** LS MD = 0,11 [-1,71; 1,94] p = 0,9017	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit Einnahme von Akutmedikation unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo im Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
MIDAS (Gesamtscore)	-20,48 (6,140) vs. -19,31 (6,347) vs. -16,72 (6,345) [LS MW (SE)] LS MD = 1,17 [-14,22; 16,55] p = 0,8813 LS MD = 3,76 [-11,43; 18,94] p = 0,626 LS MD = 2,59 [-13,05; 18,24] p = 0,7443	Es zeigte sich keine Verringerung der kopfschmerzbedingten Behinderung in Monat 3 unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo. Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Sicherheit (Safety-Population)		
UEs	36 (40) vs. 47 (53) vs. 41 (48) [n (%)]	Bei 40 %, 53 % und 48 % der Patienten traten unter Placebo, 675/225/225 mg und 900/900/900 mg Fremanezumab mindestens ein UE auf.

Dimension **Endpunkt**	**ITT*** P (N = 89) vs. niedrig (N = 87) vs. hoch (N = 85) ***Veränderung in Monat 3*** *niedrig (675/225/225 mg) vs. P* *hoch (900/900/900 mg s.c.) vs. P* *hoch vs. niedrig* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Ergebnis**
Therapie-abbrüche aufgrund von UEs	1 (1) vs. 4 (5) vs. 3 (3) [n (%)]	Bei 1 %, 5 % und 3 % der Patienten traten unter Placebo, 675/225/225 mg und 900/900/900 mg Fremanezumab ein UE auf, welches zu einem Therapieabbruch führte.
SUEs	1 (1) vs. 1 (1) vs. 2 (2) [n (%)]	Bei 1 %, 1 % und 2 % der Patienten trat unter Placebo, 675/225/225 mg und 900/900/900 mg Fremanezumab mindestens ein SUE auf.

* Die intention-to-treat-Population (ITT) umfasst alle randomisierten Probanden, die mindestens eine Dosis des Studienarzneimittels erhalten und Daten zu mindestens einer Endpunktmessung (Stunden bei Kopfschmerzen) haben.

ITT = intention-to-treat, LS = least square, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment Score, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, KI = Konfidenzintervall, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, P = Placebo, SE = Standardfehler, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Statistische Verfahren umfassen MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der LBR-101-021-Studie aus Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 werden im Folgenden unterstützend beschrieben.

Tage mit Migräne (MMD)

Der Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen Zahl der MMD“ wird von der IHS und der EMA empfohlen [8; 12].

In Monat 3

Patienten unter Fremanezumab in hoher Dosierung (900 mg s.c. alle 4 Wochen) zeigten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verringerung der MMD in Monat 3 [least square Mittelwertdifferenz (LS MD) = -2,00; 95 %-KI [-3,93; -0,08]; p = 0,0414).

MHD und Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Krankheitsbedingte Symptome, wie die Intensität und Dauer der Kopfschmerzen, sind gemäß den mit dem G-BA stattgefundenen Beratungsgesprächen patientenrelevant [4; 10].

In Monat 3 – MHD

Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der MHD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3 (niedrig vs. P + zVTa: LS MD = -1,84; 95 %-KI [-3,54; -0,14]; p = 0,0345; hoch vs. P + zVTa: LS MD = -1,96; 95 %-KI [-3,66; -0,26]; p = 0,0237).

In Monat 3 – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3 (niedrig vs. P + zVTa: LS MD = -22,74; 95 %-KI [-44,28; -1,21]; p = 0,0386; hoch vs. P + zVTa: LS MD = -30,41; 95 %-KI [-51,88; -8,95]; p = 0,0057).

MAHMD

Die Behandlung von Migräneattacken konnte innerhalb der LBR-101-021-Studie anhand von jeglicher Akutmedikation erfolgen. Die Einnahme wurden ebenfalls anhand des elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7].

In Monat 3

Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der MAHMD durch Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo im Monat 3 (niedrig vs. P + zVTa: LS MD = -2,15; 95 %-KI [-3,97; -0,34]; p = 0,0201; hoch vs. P + zVTa: LS MD = -2,04; 95 %-KI [-3,85; -0,23]; p = 0,0272).

Sensitivitätsanalysen
Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

Schlussfolgerung LBR-101-021

In der Auswertung zeigte sich ein Vorteil für eine niedrige (675/225/225 mg s.c.) und hohe (900/900/900 mg s.c.) Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo. Es zeigten sich **signifikante Ergebnisse zugunsten von Fremanezumab in der Dimension Morbidität**.

Für Fremanezumab ergeben sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse LBR-101-021-Studie folgende signifikante Behandlungsvorteile gegenüber Placebo:

- Verringerung der MMD unter hoher Fremanezumab-Dosierung (900/900/900 mg s.c.)
- Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat bei EM unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der MHD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der MAHMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen

Methodik der LBR-101-022-Studie

Im Rahmen der multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Phase-2b-Studie LBR-101-022 wurde ebenfalls auf Gleichheit von Fremanezumab in zwei verschiedenen Dosierungen (Dosierung in Monat 1/2/3, niedrig: 225/225/225 mg s.c., hoch: 675/675/675 mg) gegenüber Placebo (Placebo/Placebo/Placebo) getestet. Patienten mit hochfrequenter episodischer Migräne [High Frequency EM (HFEM)] wurden in die Studie eingeschlossen. Den Patienten war es erlaubt, während der Studie bis zu zwei Medikamente zur Migräneprophylaxe weiter einzunehmen, sofern diese für zwei Monate vor Beginn der Run-in-Phase stabil dosiert waren. Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und einer anschließenden 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase. Der Follow-up betrug 28 Tage. Die Patienten wurden zunächst in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme mit hoher Dosierung von 675/675/675 mg und Placebo randomisiert. War die Patientenzahl von ca. 90 Patienten im 675/675/675 mg-Arm und ca. 90 Patienten im Placeboarm erreicht, erfolgte eine Randomisierung, im Verhältnis 9:1, in die niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c. (n = 90) und Placebo (n = 10).

Die gesamte geplante Studiendauer betrug pro Studienteilnehmer 16 Wochen. Die Studie wurde an 60 Zentren in den USA durchgeführt.

Die vorgelegte Analyse zeigt die Ergebnisse von 97 Patienten in der 675/675/675 mg-Dosierung Fremanezumab, 96 Patienten in der 225/225/225 mg-Dosierung Fremanezumab und 104 Patienten in der Placebo-Gruppe (entspricht definierter ITT der Studie). Die Ergebnisse werden für die drei patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über neun Endpunkte:

1. MMD
2. Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
3. MHD
4. Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen pro Monat
5. Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
6. Auftreten von Begleitsymptomen wie Übelkeit oder Erbrechen
7. Auftreten von Begleitsymptomen wie Photophobie oder Phonophobie
8. MAHMD

9. MIDAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Beurteilung der Lebensqualität erfolgte nicht.

Sicherheit

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie SUEs.

Sensitivitätsanalysen

Im statistischen Analyseplan der LBR-101-022-Studie waren Sensitivitätsanalysen in Bezug auf Lost-to-Follow-up-Patienten a priori spezifiziert.

Subgruppenanalysen

Es wurden a priori keine Subgruppenanalysen spezifiziert.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des IQWiG und der VerfO des G-BA beschrieben [4; 5]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entspricht die randomisierte LBR-101-022-Studie der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie als „niedrig“ eingestuft.

Die eingeschlossene randomisierte kontrollierte LBR-101-022-Studie wurde anhand der Kriterien des CONSORT-Statements (2010) methodisch in Anhang 4-E charakterisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den Zusatznutzen von 225/225/225 mg- und 675/675/675 mg-Dosierung von Fremanezumab gegenüber Placebo bei Patienten mit HFEM erfolgt in Tabelle 4-19. Die Ergebnisse der LBR-101-022-Studie werden unterstützend dargestellt und das Ergebnis tabellarisch nachfolgend beschrieben.

Tabelle 4-19: Signifikante Ergebnisse der ITT-Population der LBR-101-022-Studie

Endpunkt	**Signifikante Ergebnisse**
	In Monat 3
Dimension: Morbidität	
Überleben	□
Dimension: Morbidität	
Veränderung der durchschnittlichen MMD	■
Veränderung der MHD	■
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere	■
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen	■
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen	■ (für niedrige Dosierung)
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photo- oder Phonophobie	■
Veränderung der MAHMD	■
MIDAS (Gesamtscore)	■
Dimension: Sicherheit	
deskriptiv beschrieben	

□ keine signifikante Verbesserung/Reduktion von Symptomen

■ signifikante Verbesserung/Reduktion von Symptomen

Sofern nicht anders angegeben, gelten die erzielten signifikanten Ergebnisse für beide Fremanezumab-Dosierungen.

MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity (Tage mit mindestens mäßigem Kopfschmerz pro Monat, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = monatliche Migränetage, niedrige Dosierung = 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der LBR-101-022-Studie

Dimension **Endpunkt**	**ITT** P (N = 104) vs. niedrig (N = 95) vs. hoch (N = 96) ***Veränderung in Monat 3*** *niedrig (225/225/225 mg) vs. P* *hoch (675/675/675 mg) vs. P* *hoch vs. niedrig* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Ergebnis**
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb kein Patient	
Morbidität		
Veränderung der durchschnittlichen **MMD**	-3,46 (0,530) vs. -6,27 (0,553) vs. -6,09 (0,533) [LS MW (SE)] **LS MD = -2,81 [-4,07; -1,55] p < 0,0001** **LS MD = -2,64 [-3,90; -1,38] p < 0,0001** LS MD = 0,17 [-1,13; 1,47] p = 0,7937	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der **MHD**	-3,52 (0,455) vs. -5,36 (0,474) vs. -5,48 (0,456) [LS MW (SE)] **LS MD = -1,84 [-2,91; -0,78] p = 0,0008** **LS MD = -1,97 [-3,04; -0,90] p = 0,0003** LS MD = -0,12 [-1,22; 0,97] p = 0,8238	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	-23,15 (5,317) vs. -45,32 (5,542) vs. -44,97 (5,343) [LS MW (SE)] **LS MD = -22,18 [-34,91; -9,44] p = 0,0007** **LS MD = -21,82 [-34,54; -9,10] p = 0,0008** LS MD = 0,36 [-12,70; 13,42] p = 0,9569	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**ITT** P (N = 104) vs. niedrig (N = 95) vs. hoch (N = 96) ***Veränderung in Monat 3*** *niedrig (225/225/225 mg) vs. P* *hoch (675/675/675 mg) vs. P* *hoch vs. niedrig* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Ergebnis**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	-15,40 (3,468) vs. -28,04 (3,630) vs. -26,20 (3,487) [LS MW (SE)] **LS MD = 12,65 [-20,95; -4,34] p = 0,003** **LS MD = -10,80 [-19,09; -2,52] p = 0,0108** LS MD = 1,84 [-6,67; 10,35] p = 0,6703	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der Tage mit **Übelkeit oder Erbrechen**	-2,42 (0,375) vs. -3,90 (0,372) vs. -3,20 (0,358) [LS MW (SE)] **LS MD = -1,47 [-2,32; -0,63] p = 0,0007** LS MD = -0,78 [-1,63; 0,06] p = 0,0696 LS MD = 0,69 [-0,18; 1,56] p =0,1184	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen unter einer niedrigen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo im Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der Tage mit **Photo- oder Phonophobie**	-2,78 (0,455) vs. -4,21 (0,475) vs. -4,00 (0,457) [LS MW (SE)] **LS MD = -1,43 [-2,51; -0,35] p = 0,0097** **LS MD = -1,22 [-2,30; -0,14] p = 0,027** LS MD = 0,21 [-0,90; 1,32] p = 0,7122	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo im Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der **MAHMD**	-3,10 (0,455) vs. -4,86 (0,477) vs. -4,80 (0,460) [LS MW (SE)] **LS MD = -1,76 [-2,86; -0,66] p = 0,0018** **LS MD = -1,70 [-2,80; -0,60] p = 0,0026** LS MD = 0,06 [-1,07; 1,20] p = 0,9125	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit Einnahme von Akutmedikation Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo im Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
MIDAS (Gesamtscore)	-9,73 (5,459) vs. -24,23 (5,598) vs. -24,93 (5,493) [LS MW (SE)] **LS MD = -14,50 [-26,79; -2,20] p = 0,021** **LS MD = -15,20 [-27,62; -2,78] p = 0,0166** LS MD = -0,70 [-13,30; 11,90] p = 0,9128	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der kopfschmerzbedingten Behinderung in Monat 3 unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**ITT** P (N = 104) vs. niedrig (N = 95) vs. hoch (N = 96) ***Veränderung in Monat 3*** *niedrig (225/225/225 mg) vs. P* *hoch (675/675/675 mg) vs. P* *hoch vs. niedrig* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Ergebnis**
Sicherheit (Safety-Population)		
UEs	58 (56) vs. 44 (46) vs. 57 (59) [n (%)]	Bei 56 %, 46 % und 57 % der Patienten trat unter Placebo, 225/225/225 mg und 675/675/675 mg Fremanezumab mindestens ein UE auf.
Therapie-abbrüche aufgrund von UEs	0 (0) vs. 4 (4) vs. 2 (2) [n (%)]	Bei keinem Patienten, bei 4 % und 2 % der Patienten traten unter Placebo, 225/225/225 mg und 675/675/675 mg Fremanezumab ein UE auf, welches zu einem Therapieabbruch führte.
SUEs	0 (0) vs. 2 (2) vs. 2 (2) [n (%)]	Bei keinem Patienten, bei 2 % und 2 % der Patienten trat unter Placebo, 225/225/225 mg und 675/675/675 mg Fremanezumab mindestens ein SUE auf.

** Die intention-to-treat-Population (ITT) umfasst alle randomisierten Probanden, die mindestens eine Dosis des Studienarzneimittels erhalten und Daten zu mindestens einer Endpunktmessung (Stunden bei Kopfschmerzen) haben.

ITT = intention-to-treat, LS = least square, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment Score, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, KI = Konfidenzintervall, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, P = Placebo, SE = Standardfehler, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Statistische Verfahren umfassen MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der LBR-101-022-Studie aus Tabelle 4-908 und Tabelle 4-20 werden im Folgenden unterstützend beschrieben.

Tage mit Migräne (MMD)

Der Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen Zahl der MMD“ wird von der IHS und der EMA empfohlen [8; 12].

In Monat 3

Patienten unter Fremanezumab in beiden Dosierungen zeigten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verringerung der MMD in Monat 3 (niedrig vs. P + zVTa: LS MD = -2,81; 95 %-KI
[-4,07; -1,55]; p < 0,0001; hoch vs. P + zVTa: LS MD = -2,64; 95 %-KI [-3,90; -1,38]; p < 0,0001).

Tage und Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen und Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

Krankheitsbedingte Symptome, wie die Intensität der Kopfschmerzen, sind gemäß den mit dem G-BA stattgefundenen Beratungsgesprächen patientenrelevant [4; 10].

In Monat 3 – MHD

Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der MHD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3. (niedrig vs. P + zVTa: LS MD = -1,84; 95 %-KI [-2,91; -0,78]; p = 0,0008; hoch vs. P + zVTa: LS MD = -1,97; 95 %-KI [-3,04; -0,90]; p = 0,0003).

In Monat 3 – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3 (niedrig vs. P + zVTa: LS MD = -22,18; 95 %-KI [-34,91; -9,44]; p = 0,0007; hoch vs. P + zVTa: LS MD = -21,82; 95 %-KI [-34,54; -9,10]; p = 0,0008).

In Monat 3 – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat

Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3 (niedrig vs. P + zVTa: LS MD = 12,65; 95 %-KI [-20,95; -4,34]; p = 0,003; hoch vs. P + zVTa: LS MD = -10,80; 95 %-KI [-19,09; -2,52]; p = 0,0108).

Begleitsymptome der Migräne wie Übelkeit oder Erbrechen sowie Photo- oder Phonophobie

Migräne-assoziierte Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Photo- oder Phonophobie werden gleichermaßen von der EMA und der DGN als relevante Determinanten eines Wirksamkeitsnachweises empfohlen [8; 9].

In Monat 3 – Übelkeit oder Erbrechen

Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen unter einer niedrigen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo in Monat 3 (LS MD = -1,47; 95 %-KI [-2,32; -0,63]; p = 0,0007).

In Monat 3 – Photo- oder Phonophobie

Patienten unter der niedrigen bzw. hohen Dosierung von Fremanezumab zeigten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie in Monat 3 (niedrig vs. P + zVTa: LS MD = -1,43; 95 %-KI [-2,51; -0,35]; p = 0,0097; hoch vs. P + zVTa: LS MD = -1,22; 95 %-KI [-2,30; -0,14]; p = 0,027).

Tage mit Einnahme von jeglicher Akutmedikation

Die Behandlung von Migräneattacken konnte innerhalb der LBR-101-021-Studie anhand von jeglicher Akutmedikation erfolgen. Die Einnahme wurden ebenfalls anhand des elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7].

In Monat 3

Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der MAHMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3 (niedrig vs. P + zVTa: LS MD = -1,76; 95 %-KI [-2,86; -0,66]; p = 0,0018; hoch vs. P + zVTa: LS MD = -1,70; 95 %-KI [-2,80; -0,60]; p = 0,0026).

MIDAS

Der MIDAS dient der Beurteilung der Behinderung und der funktionellen Beeinträchtigung bei EM. Beim MIDAS handelt es sich um einen Fragebogen mit 5 Items, bei dem die kopfschmerzbedingte Behinderung anhand der Tage beurteilt wird, an denen der Patient in den vorangegangenen 3 Monaten Aktivitäten in 3 Domänen (Arbeit, Haushaltsarbeiten, Freizeit) nicht durchführen konnte. Je höher der Score, desto schwerer ist die Beeinträchtigung.

In Monat 3

Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der kopfschmerzbedingte Behinderung in Monat 3 unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo (niedrig vs. P + zVTa: LS MD = -14,50; 95 %-KI [-26,79; -2,20]; p = 0,021; LS MD = -15,20; 95 %-KI [-27,62; -2,78]; p = 0,0166).

Sensitivitätsanalysen
Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

Schlussfolgerung LBR-101-022

In der Auswertung zeigte sich ein Vorteil für eine niedrige (675/225/225 mg s.c.) und hohe (900/900/900 mg s.c.) Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo. Es zeigten sich **signifikante Ergebnisse zugunsten von Fremanezumab in der Dimension Morbidität**.

Für Fremanezumab ergeben sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse LBR-101-022-Studie folgende signifikante Behandlungsvorteile gegenüber Placebo:

- Verringerung der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der MHD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen unter niedriger Fremanezumab-Dosierung (225/225/225 mg s.c.)
- Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der MAHMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
- Verringerung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung gemessen anhand des MIDAS unter Fremanezumab in beiden Dosierungen

Schlussfolgerungen über alle sechs Studien

Es zeigt sich in der Gesamtschau der drei Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien HALO (CM), HALO (EM) und FOCUS eine klinisch relevante Reduktion migränespezifischer Symptome und eine gute Verträglichkeit. Es wird ein **Anhaltspunkt bzw. ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** beansprucht. Die Ergebnisse aus den Placebo-kontrollierten Phase-2b-Studien LBR-101-021 und -022 und Langzeitbeobachtungen über 12 Monate anhand der TEV48125-CNS-30051-Studie unterstützen diese positiven Effekte der Verbesserung der Migräne (CM und EM) durch die Anwendung von Fremanezumab.

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 (mg 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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fremanezumab für oben genannte Indikation anhand der Patientenrelevanten Endpunkte der Studien TEV48125-CNS-30068 (FOCUS) (Tabelle 4-22), TEV48125-CNS-30049 [HALO (CM)] (Tabelle 4-23), TEV48125-CNS-30050 [HALO (EM)] (Tabelle 4-24), LBR-101-021 (Tabelle 4-26), LBR-101-022 (Tabelle 4-27) und TEV48125-CNS-30051 (Tabelle 4-25).

Patientenpopulation

AJOVY® (Fremanezumab) ist zugelassen zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [1].

Tabelle 4-21: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz pro Population

Patientenpopulation und Vortherapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Evidenz (RCTs)
a) Unbehandelte Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) *oder* Flunarizin *oder* Topiramat *oder* Amitriptylin	mITTa der Studien HALO (CM) und HALO (EM)
b) Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen Versagen auf: Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) *und* Flunarizin *und* Topiramat *und* Amitriptylin	Valproinsäure[1] *oder* Clostridium botulinum Toxin Typ A[2]	keine Evidenz vorhanden
c) Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen Versagen auf: Valproinsäure[1]	BSC	mITTc der Studie FOCUS
[1] Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. [2] Entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne. CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, mITT = modified intention-to-treat, RCT = randomized controlled trial BSC = Best Supportive Care, CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, mITT = modified intention-to-treat, RCT = randomized controlled trial		

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Fremanezumab nach Maßgabe der Fachinformation [1].

Begründung für die Anpassung der Dosierung in der Fachinformation

Die Fachinformation von AJOVY® beinhaltet 2 Dosierungsoptionen, die durch den Arzt patientenindividuell verschrieben werden können:

- 225 mg s.c. einmal im Monat (monatliche Dosierung) oder
- 675 mg alle 3 Monate (vierteljährliche Dosierung)

In Abstimmung mit der Food and Drug Administration (FDA) und der EMA wurden die unterschiedlichen Dosierungsschemata der klinischen Studien in zwei Dosierungen gemäß Fachinformation vereint [22; 26]. Aufgrund von Untersuchungen zur Wirksamkeit in Subgruppen der pivotalen Zulassungsstudien werden eine monatliche Dosierung von 225 mg s.c. und eine vierteljährliche Dosierung von 675 mg sowohl für EM- als auch für CM-Patienten als geeignet angesehen. Die in den Studien ebenfalls untersuchte Initialdosis von 675 mg für

CM-Patienten bei monatlicher Dosierung entfällt gänzlich in den beschriebenen Dosierungschemata der Fachinformation.

Es wurden drei Analysenansätze gewählt, um diese Änderung aufgrund des klinischen Studienprogrammes zu begründen:

Zunächst wurde die Wirksamkeit einer monatlichen Dosierung von 225 mg s.c. Fremanezumab bei Patienten mit hochfrequenter EM (definiert als ≥ 12 Kopfschmerztage/Monat) untersucht. Hierfür wurden Subgruppen aus den Studien TV48125-CNS-30050 (pivotale Studien mit EM-Patienten) und LBR-101-022 [Phase-2b-Studie mit hochfrequenten EM-Patienten (HFEM)] herangezogen, welche als gutes Surrogat für CM-Patienten angesehen werden. Primäre und sekundäre Wirksamkeitsuntersuchungen, wie im statistischen Analyseplan definiert, wurden für Patienten mit mindestens 12 Kopfschmerztagen zu Baseline wiederholt und eine MMRM-Analyse der primären Wirksamkeitsvariable als Sensitivitätsanalyse für diese Subgruppe in der TV48125-CNS-30050 durchgeführt. Etwa die Hälfte der Patienten beider Studien wurden in diese Subgruppenanalyse eingeschlossen.
In der Analyse des primären Endpunktes (mittlere Veränderung der monatlichen Migränetage) zeigten HFEM-Patienten unter der 225 mg-Dosierung eine ähnliche Wirksamkeit wie unter der vierteljährlichen 675 mg-Dosierung und signifikant größere Verbesserungen als Patienten unter Placebo ($p < 0,0001$). Ähnliche Effekte wurden für die sekundären Endpunkte beobachtet. Auf Basis der Analysen zeigt sich, dass der klinisch signifikante Effekt bei HFEM-Patienten, die 225 mg s.c. Fremanezumab monatlich (ohne 675 mg Initialdosis) erhalten, bestehen bleibt und dieser ähnlich der vierteljährlichen 675 mg Dosierung ist.

Die beschriebenen Ergebnisse decken sich mit einem Populationspharmakokinetischen (PK)/-pharmakodynamische (PD) Modell, mit welchem der Behandlungseffekt von 225 mg s.c. für CM-Patienten abgeschätzt werden sollte. Das Modell zeigte, dass die monatliche Dosierung von 225 mg s.c. (ohne 675 mg Initialdosis) ausreichend ist, um signifikante Verbesserungen bei CM-Patienten zu erreichen. Basierend auf der Analyse ist die Auswirkung der Initialdosis irrelevant bis zum 6. Monat, da voraussichtlich etwa 6 Monate nach der 225 mg monatlichen Dosis ein Steady-State-Niveau erreicht wird. Der Anteil an CM-Patienten mit mindestens 50 % Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage von mindestens moderatem Schweregrad (im Durchschnitt über 3 Monate) war zwischen der monatlichen Dosis von 225 mg s.c. und der vierteljährlichen Dosis von 675 mg ähnlich. Diese Ergebnisse legen nahe, dass 225 mg monatlich ohne eine Initialdosis von 675 mg ähnlich wirksam sein werden wie das vierteljährliche Dosierungsschema von 675 mg.

Zusätzlich wurde untersucht, ob die Wirksamkeit der monatlichen 225 mg Dosierung nach Überschreiten des Steady State gleichermaßen erhalten bleibt, wie der Nutzen in der CM-Studie, wenn sich der Effekt der Anfangsdosierung verliert. In den Ergebnissen der Langzeitstudie (TV48125-CNS-30051) zeigte sich in diesem Zusammenhang keine Evidenz dafür, dass der Behandlungseffekt der monatlichen Dosierung bei CM-Patienten abnimmt. CM-Patienten, die mit 225 mg monatlich behandelt wurden, zeigten eine anhaltende Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Migränetage von Monat 6 zu Monat 12, welche mit der

Reduktion in dem vierteljährlichen Behandlungsarm vergleichbar war. Es lässt sich folglich ableiten, dass dieses Dosierungsregime eine effektive Behandlungsoption für CM-Patienten ist.

Ergänzend dazu zeigte sich in den Analysen für die monatliche 225 mg-Dosierung, auch bei CM-Patienten, ein positives Nutzen-Sicherheits-Profil, welches den Wegfall der Anfangsdosierung unterstützt. Zudem wird hierdurch die Verwendung des Produktes vereinfacht und die Gefahr einer Falsch- oder Überdosierung reduziert.

Die Eignung des vorgeschlagenen Dosierungsschemas wird in der Überwachung nach Markteinführung analysiert und bewertet.

Vergleichstherapie

Nach Anforderung seitens der Teva GmbH (Beratungsanforderung 2017-B-022) hat am 11. Mai 2017 gemäß § 8 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden [10]. Hierbei wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom G-BA empfohlen:

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

   - Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin

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

   - Valproinsäure[7] oder Clostridium botulinum Toxin Typ A[8]

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

   - BSC

Teva legt im folgenden Daten für die zwei unter 4.1 beschriebenen Patientenpopulationen a) (mITTa zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber zVTa) und c) (mITTc zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber BSC) vor.
In allen Studien bestand die Möglichkeit der Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung der Migränesymptome. Dies entspricht einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität.

[7] Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.
[8] Entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne.

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-22: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der FOCUS-Studie

Endpunkt		**Auswertungsmethode**
Mortalität		
Tod		Überlebensrate
Morbidität		
Migränetage/Kopfschmerztage	MMD	Veränderung zu Baseline Responderanalysen
	Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat	Veränderung zu Baseline
	Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat	Veränderung zu Baseline
	MHD	Veränderung zu Baseline Responderanalysen
	Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat	Veränderung zu Baseline
Begleitsymptome	Tage mit Übelkeit oder Erbrechen pro Monat	Veränderung zu Baseline
	Tage mit Photophobie oder Phonophobie pro Monat	Veränderung zu Baseline
Behandlung von Migräneattacken	MAHMD	Veränderung zu Baseline
	Tage mit migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation pro Monat	Veränderung zu Baseline
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung	HIT-6	Responderanalyse Veränderung zu Baseline
Kopfschmerzbedingte Behinderung	MIDAS	Veränderung zu Baseline
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität	WPAI	Veränderung zu Baseline
Allgemeiner Gesundheitsstatus	VAS des EQ-5D-5L	Veränderung zu Baseline
Lebensqualität		
Krankheitsspezifisch	MSQoL	Responderanalyse Veränderung zu Baseline
Sicherheit		
UEs		Anzahl
UEs von besonderem Interesse		Anzahl

Endpunkt	**Auswertungsmethode**
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Anzahl
SUEs	Anzahl
EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension Questionnaire-5 level dimensions, HIT-6 = Six-Item Headache Impact Test, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = Monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = visuelle Analogskala, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire	

Tabelle 4-23: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der HALO (CM)-Studie

Endpunkt		**Auswertungsmethode**
Mortalität		
Tod		Überlebensrate
Morbidität		
Migränetage/Kopfschmerztage	MMD	Veränderung zu Baseline Responderanalysen
	Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat	Veränderung zu Baseline
	Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat	Veränderung zu Baseline
	MHD	Veränderung zu Baseline Responderanalysen
	Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat	Veränderung zu Baseline
Begleitsymptome	Tage mit Übelkeit oder Erbrechen pro Monat	Veränderung zu Baseline
	Tage mit Photophobie oder Phonophobie pro Monat	Veränderung zu Baseline
Behandlung von Migräneattacken	MAHMD	Veränderung zu Baseline
	Tage mit migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation pro Monat	Veränderung zu Baseline
Schwere der Kopfschmerzen	HIT-6	Responderanalyse Veränderung zu Baseline
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität	WPAI	Veränderung zu Baseline
Allgemeiner Gesundheitsstatus	VAS des EQ-5D-5L	Veränderung zu Baseline
Lebensqualität		
Krankheitsspezifisch	MSQoL	Responderanalyse Veränderung zu Baseline

Endpunkt	**Auswertungsmethode**
Sicherheit	
UEs	Anzahl
UEs von besonderem Interesse	Anzahl
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Anzahl
SUEs	Anzahl
EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension Questionnaire-5 level dimensions, HIT-6 = Six-Item Headache Impact Test, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MMD = Monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = visuelle Analogskala, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire	

Tabelle 4-24: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der HALO (EM)-Studie

Endpunkt		**Auswertungsmethode**
Mortalität		
Tod		Überlebensrate
Morbidität		
Migränetage/Kopfschmerztage	MMD	Veränderung zu Baseline Responderanalysen
	Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat	Veränderung zu Baseline
	Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat	Veränderung zu Baseline
	MHD	Veränderung zu Baseline Responderanalysen
	Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat	Veränderung zu Baseline
Begleitsymptome	Tage mit Übelkeit oder Erbrechen pro Monat	Veränderung zu Baseline
	Tage mit Photophobie oder Phonophobie pro Monat	Veränderung zu Baseline
Behandlung von Migräneattacken	MAHMD	Veränderung zu Baseline
	Tage mit migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation pro Monat	Veränderung zu Baseline
Kopfschmerzbedingte Behinderung	MIDAS	Veränderung zu Baseline
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität	WPAI	Veränderung zu Baseline
Allgemeiner Gesundheitsstatus	VAS des EQ-5D-5L	Veränderung zu Baseline

Endpunkt		**Auswertungsmethode**
Lebensqualität		
Krankheitsspezifisch	MSQoL	Responderanalyse Veränderung zu Baseline
Sicherheit		
UEs		Anzahl
UEs von besonderem Interesse		Anzahl
Therapieabbrüche aufgrund von UEs		Anzahl
SUEs		Anzahl
EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension Questionnaire-5 level dimensions, HIT-6 = Six-Item Headache Impact Test, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = Monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = visuelle Analogskala, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire		

Tabelle 4-25: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie TEV48125-CNS-30051

Endpunkt		**Auswertungsmethode**
Mortalität		
Tod		Überlebensrate
Morbidität		
Migränetage/Kopfschmerztage	MMD	Responderanalyse Veränderung zu Baseline
	Klinisch relevante Reduktion der MMD	Responderanalysen
	Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat	Veränderung zu Baseline
	MHD	Veränderung zu Baseline
	Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat	Veränderung zu Baseline
	Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat	Veränderung zu Baseline
Begleitsymptome	Tage mit Übelkeit oder Erbrechen pro Monat	Veränderung zu Baseline
	Tage mit Photophobie oder Phonophobie pro Monat	Veränderung zu Baseline
Akutmedikation	MAHMD	Veränderung zu Baseline
Schwere der Kopfschmerzen	HIT-6	Veränderung zu Baseline
Arbeitseinschränkung	MIDAS	Veränderung zu Baseline

Allgemeiner Gesundheitsstatus	VAS des EQ-5D-5L	Veränderung zu Baseline
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität	WPAI	Veränderung zu Baseline
Lebensqualität		
Krankheitsspezifisch	MSQoL	Veränderung zu Baseline
Sicherheit		
UEs		Anzahl
UEs von besonderem Interesse		Anzahl
Therapieabbrüche aufgrund von UEs		Anzahl
SUEs		Anzahl
EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension Questionnaire-5 level dimensions, HIT-6 = Six-Item Headache Impact Test, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = Monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = visuelle Analogskala, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire		

Tabelle 4-26: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der LBR-101-021-Studie

Endpunkt		**Auswertungsmethode**
Mortalität		
Tod		Überlebensrate
Morbidität		
Migränetage/Kopfschmerztage	MMD	Veränderung zu Baseline
	MHD	Veränderung zu Baseline
	Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat	Veränderung zu Baseline
	Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat	Veränderung zu Baseline
Akutmedikation	MAHMD	Veränderung zu Baseline
Arbeitseinschränkung	MIDAS	Veränderung zu Baseline
Sicherheit		
UEs		Anzahl
Therapieabbrüche aufgrund von UEs		Anzahl

Endpunkt	Auswertungsmethode
SUEs	Anzahl
MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = Monatliche Migränetage, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-27: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der LBR-101-022-Studie

Endpunkt		Auswertungsmethode
Mortalität		
Tod		Überlebensrate
Morbidität		
Migränetage/Kopfschmerztage	MMD	Veränderung zu Baseline
	Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat	Veränderung zu Baseline
	MHD	Veränderung zu Baseline
	Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat	Veränderung zu Baseline
	Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat	Veränderung zu Baseline
Begleitsymptome	Übelkeit oder Erbrechen	Veränderung zu Baseline
	Photophobie oder Phonophobie	Veränderung zu Baseline
Akutmedikation	MAHMD	Veränderung zu Baseline
Arbeitseinschränkung	MIDAS	Veränderung zu Baseline
Sicherheit		
UEs		Anzahl
Therapieabbrüche aufgrund von UEs		Anzahl
SUEs		Anzahl
MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = Monatliche Migränetage, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis		

Studientyp

Die Studien waren randomisierte, doppelblinde, multizentrische bzw. multinationale, Placebo-kontrollierte Phase-2b oder Phase-3-RCT-Studien (Evidenzstufe 1b) mit einer Studiendauer von insgesamt 50 Wochen, insgesamt jeweils 16 Wochen und insgesamt 19 Monaten.

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.

Nach § 35a SGB V sind für die erstmalige Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen [14]. Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu Fremanezumab durchgeführt, um zu ermitteln, ob neben den Zulassungsunterlagen weitere Evidenz verfügbar ist. Die gefundenen Publikationen wurden von zwei Gutachtern unabhängig voneinander nach den in Tabelle 4-28 gelisteten Kriterien bewertet.

Tabelle 4-28: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

	Einschlusskriterien	**Details**
E1	Patientenpopulation	Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat
E2	Intervention	Behandlung mit Fremanezumab laut Zulassung
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit, insbesondere Nebenwirkungen
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien
E6	Studiendauer	Keine Einschränkung
	Ausschlusskriterien	**Details**
A1	Patientenpopulation	Keine Diagnose von chronischer oder episodischer Migräne Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden
A2	Studientypen	Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen, Fallberichte

	Einschlusskriterien	Details
A3	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar (z. B. laufende Studien), sondern nur Abstract, Conference Abstract o. ä. Narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials Publikationen in einer anderen als der englischen oder deutschen Sprache
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); E = Einschlusskriterien; Lymphom) A = Ausschlusskriterien		

Es werden nur randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit Fremanezumab in zugelassener Dosierung in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Sie beinhalten mindestens Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in einer der in Tabelle 4-28 genannten Dimensionen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

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 4.3.1.3.3.2, 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.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT zu oben genannter Fragestellung wurde am 19.03.2019 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde auf jegliche Einschränkungen abseits aller bekannten Namen des zu bewertenden Arzneimittels verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel 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 (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.

Die Suche für RCT zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der oben genannten Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal, EU ClinicalTrials Register und PharmNet.Bund durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 18.03.2019 in den zuvor genannten Studienregistern anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um mögliche Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts oder des Volltextes bei Literaturdatenbanken und anhand des Registereintrags bei Studienregistern. Dabei wurden die in Tabelle 4-28 aufgeführten Kriterien berücksichtigt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studien und der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte wurden auf Basis der Vorgaben der VerfO des G-BA (siehe Anhang 4-F) bewertet.

Es wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde jeweils in die Kategorien „niedrig“ und „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde ebenfalls in die Kategorien „niedrig“ und „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss von der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient der Diskussion der Studienergebnisse und Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

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 4.3.1.3.3.2, 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)[9]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[10]

[9] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[10] 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.

bzw. STROBE-Statements[11] 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.

Es wurden sechs Studien identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die Studien FOCUS, HALO (CM), HALO (EM), LBR-101-021 und LBR-101-022 und TEV48125-CNS-30051.

Das Design und die Methodik dieser Studien werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Die Beschreibung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) sowie des CONSORT-Flow-Charts. Die Informationen dafür wurden den Studienprotokollen und den statistischen Analyseplänen entnommen [24; 25; 27-34].

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3.2 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.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fremanezumab zur Migräneprophylaxe bei Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat werden die Studien FOCUS, HALO (CM) und HALO (EM) herangezogen. Die Studien LBR-101-021, LBR-101-022 und TEV48125-CNS-30051 werden unterstützend dargestellt.

[11] 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.

Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-33 bis Tabelle 4-40 dargestellt.

Patientencharakteristika der HALO (CM)-Studie

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene HALO (CM)-Studie werden folgende Patientencharakteristika zu Baseline im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-29: HALO (CM) – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demographie	Alter, Geschlecht, Gewicht
Krankheitsvorgeschichte	Zeit seit der initialen Migränediagnose, Vorheriger Topiramat-Gebrauch, Vorheriger Clostridium botulinum Toxin Typ A
Rasse	Asiaten, Schwarze, Kaukasier, Mehrere, Andere, Nicht berichtet
Ethnie	Hispanisch o. Latino, Nicht Hispanisch o. Latino, Nicht bekannt, Nicht berichtet
Krankheitsspezifische Charakteristika	Anwendung einer Migräneprophylaxe, Anwendung von Triptanen/Ergot-Derivaten, Anwendung von jeglicher Akutmedikation, Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Länge und Schwere, Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, Migränetage, Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat, Tage mit Einnahme jeglicher akuter Kopfschmerzmedikation, Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation, Schwere der Kopfschmerzen: HIT-6
Quelle: Studienbericht [35]	

Patientenrelevante Endpunkte der HALO (CM)-Studie

Tabelle 4-30: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der HALO (CM)-Studie

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
Tod	Gesamtrate der Todesfälle
Morbidität	
Migränetage/Kopfschmerztage	Mittlere Veränderung der MMD in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der MMD um mindestens 50 % in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der MHD in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der MHD um mindestens 50 % in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
Begleitsymptome	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
Behandlung von Migräneattacken	Mittlere Veränderung der MAHMD in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung	Veränderung im HIT-6 in Monat 3 zu Baseline Responderanalysen: Verbesserung um ≥ 5 Punkte
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität	Veränderung im WPAI in Monat 3 zu Baseline
Allgemeiner Gesundheitsstatus	Veränderung der VAS des EQ-5D-5L in Monat 3 zu Baseline

Lebensqualität	
Krankheitsspezifisch	Veränderung im MSQoL in Monat 3 zu Baseline Responderanalysen: Verbesserung um ≥ 5,0; ≥ 5,0 bis 7,9 und ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte für die Domänen Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion und emotionale Verfassung
Sicherheit	
UEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE
	Anzahl der Patienten mit milden, moderaten oder schweren UEs
	Anzahl der Patienten mit UEs gemäß SOC
UEs von besonderem Interesse	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse
Therapieabbruch aufgrund von UEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Therapieabbruch aufgrund von UEs
SUEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE

EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension Questionnaire-5 level dimensions, HIT-6 = Six-Item Headache Impact Test, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MMD = Monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, SOC = Systemorganklasse, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment
Quelle: Studienbericht [35]

Patientencharakteristika der HALO (EM)-Studie

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene HALO (EM)-Studie werden folgende Patientencharakteristika zu Baseline im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-31: HALO (EM) – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demographie	Alter, Geschlecht, Gewicht
Krankheitsvorgeschichte	Zeit seit der initialen Migränediagnose, Vorheriger Topiramat-Gebrauch, Vorheriger Clostridium botulinum Toxin Typ A
Rasse	Asiaten, Schwarze, Kaukasier, Mehrere, Andere, Nicht berichtet
Ethnie	Hispanisch o. Latino, Nicht Hispanisch o. Latino, Nicht bekannt, Nicht berichtet
Krankheitsspezifische Charakteristika	Anwendung einer Migräneprophylaxe, Anwendung von Triptanen/Ergot-Derivaten, Anwendung von jeglicher Akutmedikation, Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Länge und Schwere, MHD, Migränetage, Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat, Tage mit Einnahme jeglicher akuter Kopfschmerzmedikation, Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation, Arbeitseinschränkung: MIDAS
MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment Quelle: Studienbericht [36]	

Patientenrelevante Endpunkte der HALO (EM)-Studie

Tabelle 4-32: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der HALO (EM)-Studie

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
Tod	Gesamtrate der Todesfälle
Morbidität	
Migränetage/Kopfschmerztage	Mittlere Veränderung der MMD in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der MMD um mindestens 50 % in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der MHD in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der MHD um mindestens 50 % in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
Begleitsymptome	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
Behandlung von Migräneattacken	Mittlere Veränderung der MAHMD in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
Kopfschmerzbedingte Behinderung	Veränderung im MIDAS von Baseline zu Monat 3
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität	Veränderung im WPAI von Baseline zu Monat 3

Endpunkt	**Operationalisierung**
Allgemeiner Gesundheitsstatus	Veränderung der VAS des EQ-5D-5L von Baseline zu Monat 3
Lebensqualität	
Krankheitsspezifisch	Veränderung im MSQoL in Monat 3 zu Baseline Responderanalysen: Verbesserung um ≥ 5,0; ≥ 5,0 bis 7,9 und ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte für die Domänen Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion und emotionale Verfassung
Sicherheit	
UEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE
	Anzahl der Patienten mit milden, moderaten oder schweren UEs
	Anzahl der Patienten mit UEs gemäß SOC
UEs von besonderem Interesse	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse
Therapieabbruch aufgrund von UEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Therapieabbruch aufgrund von UEs
SUEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE

EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension Questionnaire-5 level dimensions, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = Monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, SOC = Systemorganklasse, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment
Quelle: Studienbericht [36]

Patientencharakteristika der FOCUS-Studie

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene FOCUS-Studie werden folgende Patientencharakteristika zu Baseline im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-33: FOCUS – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demographie	Alter, Geschlecht, Ethnie, Gewicht
Krankheitsvorgeschichte	Zeit seit der initialen Migränediagnose in Jahren, Anzahl der Patienten mit Nicht-Ansprechen auf eine Migräneprophylaxe in den letzten 10 Jahren, Nicht-Ansprechen auf 2 – 3 Klassen vorheriger prophylaktischer Behandlungen und zusätzlich auf Valproinsäure, Anzahl der Therapien mit Nicht-Ansprechen
Geographische Region	USA oder Europa
Rasse	Kaukasier, Schwarze, Asiaten, Amerik. Indianer o. Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis o. Pazifik-Insulaner, Andere, Nicht berichtet
Krankheitsspezifische Charakteristika	Migränetyp, Anwendung von Triptanen/Ergot-Derivaten in Baseline-Phase
Quelle: Studienbericht [37]	

Patientenrelevante Endpunkte der FOCUS-Studie

Tabelle 4-34: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der FOCUS-Studie

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
Tod	Gesamtrate der Todesfälle
Morbidität	
Migränetage/Kopfschmerztage	Mittlere Veränderung der MMD in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der MMD um mindestens 50 % in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der MHD in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der MHD um mindestens 50 % in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
Begleitsymptome	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie von Baseline zu Monat 1, 2 und 3
Behandlung von Migräneattacken	Mittlere Veränderung der MAHMD in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
	Mittlere Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat in Monat 3 und über 12 Wochen zu Baseline
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung	Veränderung im HIT-6 in Monat 3 zu Baseline Responderanalysen: Verbesserung um ≥ 5 Punkte
Kopfschmerzbedingte Behinderung	Veränderung im MIDAS in Monat 3 zu Baseline
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität	Veränderung im WPAI in Monat 3 zu Baseline
Allgemeiner Gesundheitsstatus	Veränderung der VAS des EQ-5D-5L in Monat 3 zu Baseline

Endpunkt	**Operationalisierung**
Lebensqualität	
Krankheitsspezifisch	Veränderung im MSQoL in Monat 3 zu Baseline Responderanalysen: Verbesserung um ≥ 5,0; ≥ 5,0 bis 7,9 und ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte für die Domänen Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion und emotionale Verfassung
Sicherheit	
UEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE
	Anzahl der Patienten mit milden, moderaten oder schweren UEs
	Anzahl der Patienten mit UEs gemäß SOC
UEs von besonderem Interesse	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse
Therapieabbruch aufgrund von UEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Therapieabbruch aufgrund von UEs
SUEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE

EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension Questionnaire-5 level dimensions, HIT-6 = Six-Item Headache Impact Test, MAHMD = monthly acute headache medication days, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MMD = Monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, SOC = Systemorganklasse, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala, VAS = visuelle Analogskala, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment
Quelle: Studienbericht [37]

Patientencharakteristika der LBR-101-021-Studie

Tabelle 4-35: LBR-101-021 – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demographie	Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, BMI
Krankheitsvorgeschichte	Zeit seit der initialen Migränediagnose in Jahren
Geographische Region	Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik-Raum
Rasse	Kaukasier, Schwarze, Asiaten, Andere
Ethnie	Hispanisch o. Latino, Nicht Hispanisch o. Latino
Krankheitsspezifische Charakteristika	Anwendung einer Migräneprophylaxe in Baseline-Phase

BMI = Body Mass Index
Quelle: Studienbericht [24]

Patientenrelevante Endpunkte der LBR-101-021-Studie

Tabelle 4-36: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der LBR-101-021-Studie

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
Tod	Gesamtrate der Todesfälle
Morbidität	
Migränetage/Kopfschmerztage	Mittlere Veränderung der MMD von Baseline zu Monat 3
	Mittlere Veränderung der MHD von Baseline zu Monat 3
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatliche Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat von Baseline zu Monat 3
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatliche Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere von Baseline zu Monat 3
Akutmedikation	Mittlere Veränderung der MAHMD von Baseline zu Monat 3
Arbeitseinschränkung	Veränderung im MIDAS von Baseline zu Monat 3
Sicherheit	
UEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE
	Anzahl der Patienten mit UEs gemäß SOC

Endpunkt	Operationalisierung
Therapieabbruch aufgrund von UEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Therapieabbruch aufgrund von UEs
SUE	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE
MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = Monatliche Migränetage, SOC = Systemorganklasse, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienbericht [24]	

Patientencharakteristika der LBR-101-022-Studie

Tabelle 4-37: LBR-101-022 – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demographie	Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, BMI
Krankheitsvorgeschichte	Zeit seit der initialen Migränediagnose in Jahren
Geographische Region	Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik-Raum
Rasse	Kaukasier, Schwarze, Asiaten, Amerik. Indianer o. Ureinwohner Alaskas, Andere
Ethnie	Hispanisch o. Latino, Nicht Hispanisch o. Latino, Nicht berichtet
Krankheitsspezifische Charakteristika	Anwendung einer Migräneprophylaxe in Baseline-Phase
BMI = Body Mass Index Quelle: Studienbericht [25]	

Patientenrelevante Endpunkte der LBR-101-022-Studie

Tabelle 4-38: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der LBR-101-022-Studie

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
Tod	Gesamtrate der Todesfälle
Morbidität	
Migränetage/Kopfschmerztage	Mittlere Veränderung der MMD von Baseline zu Monat 3
	Mittlere Veränderung der MHD von Baseline zu Monat 3
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatliche Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat von Baseline zu Monat 3

Endpunkt	Operationalisierung
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatliche Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere von Baseline zu Monat 3
Begleitsymptome	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen von Baseline zu Monat 3
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie von Baseline zu Monat 3
Akutmedikation	Mittlere Veränderung der MAHMD von Baseline zu Monat 3
Arbeitseinschränkung	Veränderung im MIDAS von Baseline zu Monat 3
Sicherheit	
UEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE
	Anzahl der Patienten mit UEs gemäß SOC
Therapieabbruch aufgrund von UEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Therapieabbruch aufgrund von UEs
SUE	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE
MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = Monatliche Migränetage, SOC = Systemorganklasse, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienbericht [25]	

Patientencharakteristika der Studie TEV48125-CNS-30051

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie TEV48125-CNS-30051 werden folgende Patientencharakteristika zu Baseline im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-39: TEV48125-CNS-30051 – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demographie	Alter, Geschlecht; Gewicht
Rasse	Kaukasier, Schwarze, Asiaten, Amerik. Indianer o. Ureinwohner Alaskas, Andere
Ethnie	Nicht Hispanisch o. Latino, Hispanisch o. Latino, Nicht bekannt, Nicht berichtet
Krankheitsspezifische Charakteristika	Anwendung einer Akutmedikation
Quelle: Studienbericht [30]	

Patientenrelevante Endpunkte der Studie TEV48125-CNS-30051

Tabelle 4-40: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie TEV48125-CNS-30051

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
Tod	Gesamtrate der Todesfälle
Morbidität	
Migränetage/Kopfschmerztage	Mittlere Veränderung der MMD von Baseline zu Monat 12
	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der MMD um mindestens 50 % von Baseline zu Monat 12
	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der MMD um mindestens 75 % von Baseline zu Monat 12
	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der MMD um 100 % (Keine Kopfschmerzen) von Baseline zu Monat 12
	Mittlere Veränderung der MHD von Baseline zu Monat 12
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatliche Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat von Baseline zu Monat 12
Begleitsymptome	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen von Baseline zu Monat 12
	Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie von Baseline zu Monat 12
Behandlung von Migräneattacken	Mittlere Veränderung der MAHMD von Baseline zu Monat 12
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung	Veränderung im HIT-6 von Baseline zu Monat 12
Kopfschmerzbedingte Behinderung	Veränderung im MIDAS von Baseline zu Monat 12
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität	Veränderung im WPAI von Baseline zu Monat 12
Allgemeiner Gesundheitsstatus	Veränderung der VAS des EQ-5D-5L von Baseline zu Monat 12
Lebensqualität	
Krankheitsspezifisch	Veränderung im MSQoL von Baseline zu Monat 12
Sicherheit	
UEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE

Endpunkt	Operationalisierung
	Anzahl der Patienten mit milden, moderaten oder schweren UEs
	Anzahl der Patienten mit UEs gemäß SOC
UEs von besonderem Interesse	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse
Therapieabbruch aufgrund von UEs	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Therapieabbruch aufgrund von UEs
SUE	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE
EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension Questionnaire-5 level dimensions, HIT-6 = Six-Item Headache Impact Test, INR = international normalized ratio, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = Monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, SOC = Systemorganklasse, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, ULN = upper limit of normal, VAS = Visuelle Analogskala, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Quelle: Studienbericht [30]	

Mortalität

Überlebensrate

Operationalisierung in allen sechs Studien: Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität in allen Studien im Rahmen der Erfassung von tödlichen UEs bzw. der Überlebensrate über den gesamten Studienzeitraum dokumentiert.

Patientenrelevanz: Die Mortalität ist ein in der VerfO definierter patientenrelevanter Endpunkt [14]. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [14].

Morbidität

Kopfschmerzen und deren Begleitsymptome wurden in allen Studien anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 75 %ige, 80 %ige bzw. 85 %ige Compliance (FOCUS, LBR-101-021 und -022 bzw. HALO (CM), HALO (EM) und TEV48125-CNS-30051) jedes Patienten erforderlich, um die Studien fortzusetzen.

Tage mit Migräne (MMD)

Operationalisierung FOCUS, HALO (CM) und TEV48125-CNS-30051 (CM-Patienten)

Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat:

- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Migräne mit oder ohne Aura erfüllen
- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) erfüllen
- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten.

Operationalisierung HALO (EM) und TEV48125-CNS-30051 (EM-Patienten)

Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat:

- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Migräne mit oder ohne Aura erfüllen
- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) erfüllen
- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten.

Operationalisierung LBR-101-021

Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat:

- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf
- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten.

Operationalisierung LBR-101-022

Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat:

- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf

- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an mindestens 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) auf
- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten.
- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen jeglicher Dauer auf und der Tag lag unmittelbar vor bzw. nach einem Tag, der die ersten 3 Kriterien in dieser Liste erfüllt (1 Tag vor oder 1 Tag nach)

Begründung für die Auswahl: Der Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen Zahl der MMD“ wird von der IHS empfohlen [12]. In der Vergangenheit wurde der Nutzen von Migränemedikationen nach 3 Behandlungsmonaten (z. B. bei Topiramat) oder nach 6 Behandlungsmonaten (z. B. bei Clostridium botulinum Toxin Typ A) beurteilt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die durchschnittlichen MMD über die gesamte Studie hinweg bestimmt und der 12-wöchige bzw. -monatige Studienzeitraum Baseline (und nicht einem bestimmten Monat) gegenübergestellt. Baseline definiert sich durch Daten des Patienten während der 28-tägigen Run-in-Phase anhand des elektronischen Kopfschmerztagebuchs [7]. Diese Baselinedaten umfassen das Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 6 Tagen, Kopfschmerzen an ≤ 14 Tagen und ob Kopfschmerzen, welche einen der folgenden Punkte erfüllen, an ≥ 4 Tagen auftraten:

- ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für 1.1 Migräne ohne Aura
- ICHD-3 Kriterien B und C für 1.2 Migräne mit Aura
- Der Patient nimmt Triptan oder Ergot-Derivat, um akute Kopfschmerzen zu behandeln

Der von der EMA empfohlene primäre Endpunkt zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe ist, wie in der vorliegenden Nutzenbewertung, die Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen oder während der letzten 4 Wochen einer 3-monatigen Studie [8].

Anteil der Patienten mit einer 50 %igen Reduktion der durchschnittlichen MMD

Begründung für die Auswahl: Die Messung einer mindestens 50 %igen Reduktion der Anfallshäufigkeit steht im Einklang mit der Definition der Responderrate der EMA und stimmt mit den Ergebnissen der Topiramatstudie überein, in welcher die Unterschiede der Responderraten (Anteil der Patienten mit 50 % Response) zwischen Topiramat und Placebo untersucht wurden [38; 39]. Ebenso definiert auch die DGN in ihrer Leitlinie die Wirksamkeit der Migräneprophylaxe als eine Reduktion der Migränetage um mindestens 50 % [9].

Begleitsymptome der Migräne wie Übelkeit, Erbrechen, Photo- oder Phonophobie

Operationalisierung in allen Studien (sofern erfasst): Migräne-assoziierte Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Photo- oder Phonophobie wurden anhand des elektronischen Kopfschmerztagebuchs erfasst.

Begründung für die Auswahl: Migräne-assoziierte Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Photo- oder Phonophobie werden gleichermaßen von der EMA und der DGN als relevante Determinanten eines Wirksamkeitsnachweises empfohlen [8; 9].

Patientenrelevanz Migränetage und Begleitsymptome: Der G-BA beschreibt in der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI Abschnitt K – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten), dass das Behandlungsziel bei Migränepatienten eine klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken von ≥ 50 % ist [2]. Zudem bestätigt der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 11. Mai 2017 die Plausibilität der Responserate von ≥ 50 % [10]. Die Häufigkeit von Migränekopfschmerz und assoziierte Symptomen wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Photo- oder Phonophobie sowie Aura werden im Rahmen der Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 15. Januar 2016 als patientenrelevant eingestuft [4].

Tage und Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

Operationalisierung in allen sechs Studien:

Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst [7]. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst.

Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet:

- leichte Kopfschmerzen
- mäßige Kopfschmerzen
- starke Kopfschmerzen

Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat:

- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf

  oder
- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Schwere auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. (außer bei LBR-101-022-Studie)

Begründung für die Auswahl: Da Patienten mit CM oder EM auch an mindestens 6 bzw. 15 Tagen pro Monat an Kopfschmerzen leiden, muss eine wirksame medikamentöse Prophylaxe die Kopfschmerztage verringern.

Patientenrelevanz: Krankheitsbedingte Symptome wie Intensität der Kopfschmerzen wird im Rahmen der Beratungsgespräche mit dem G-BA vom 15. Januar 2016 und 11. Mai 2017 als patientenrelevant aufgeführt [4; 10].

Tage und Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat

Operationalisierung in allen sechs Studien:

Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat:

- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf
- an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. (außer bei LBR-101-022-Studie)

Begründung für die Auswahl: In Anbetracht der hohen Kopfschmerzfrequenz muss eine wirksame medikamentöse Prophylaxe nicht bloß die Kopfschmerzen verringern, sondern auch die Zahl der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen. Die IHS empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie als „Kopfschmerztage“ solche Tage zu zählen, an denen die Kopfschmerzen mindestens mäßig sind [13]. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass Schmerz sehr subjektiv wahrgenommen wird. Die Patienten bewerteten in der vorliegenden Nutzenbewertung subjektiv ihre Kopfschmerzen als leicht, mittel oder schwer und dokumentierten dies täglich mit Hilfe des elektronischen Kopfschmerztagebuches [7]. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der IHS gilt als „Kopfschmerztag“ ein Tag, an dem der Patient ≥ 4 Stunden lang kontinuierlich Kopfschmerzen hat bzw. an dem der Patient < 4 Stunden lang kontinuierlich Kopfschmerzen hat, die der Patient mit einer migränespezifischen Akuttherapie behandelt hat (Triptane oder Ergot-Derivate) [40].

Patientenrelevanz: Krankheitsbedingte Symptome wie Intensität der Kopfschmerzen wird im Rahmen der Beratungsgespräche mit dem G-BA vom 15. Januar 2016 und 11. Mai 2017 als patientenrelevant aufgeführt [4; 10].

Anteil der Patienten mit einer 50 %igen Reduktion der durchschnittlichen Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen

Begründung für die Auswahl: Da Patienten mit CM oder EM auch an mindestens 6 bzw. 15 Tagen pro Monat an Kopfschmerzen leiden, ist eine 50 %ige Reduktion der MHD ähnlich der 50 %igen Reduktion der MMD ebenfalls als klinisch relevant anzusehen.

Patientenrelevanz: Krankheitsbedingte Symptome wie Intensität der Kopfschmerzen wird im Rahmen der Beratungsgespräche mit dem G-BA vom 15. Januar 2016 und 11. Mai 2017 als patientenrelevant aufgeführt [4; 10].

Tage mit Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen

Operationalisierung in allen sechs Studien (sofern erfasst): Unter migränespezifischer Akutmedikation wurde die Einnahme von Triptanen oder Ergotaminen verstanden. Die Einnahme wurde anhand des elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7].

Begründung für die Auswahl und Patientenrelevanz: Ein häufiger Grund für eine Migräne mit mehr als 15 Migränetagen pro Monat ist ein Übergebrauch spezifischer Migränetherapeutika und/oder Analgetika. Die Diagnose eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch ist klinisch relevant, da Patienten nur sehr selten auf eine Kopfschmerzprophylaxe ansprechen, solange ein Medikamentenübergebrauch besteht. Insofern ist die Anzahl an Tagen mit Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen als patientenrelevant anzusehen [40].

HIT-6

Operationalisierung in allen sechs Studien (sofern erfasst):

Inhalt des verwendeten deutschen Fragebogens:

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

Patienten bewerteten diese sechs Fragen wie folgt (Gewichtung in Klammern): nie (6), selten (8), manchmal (10), sehr oft (11), immer (13). Der Gesamtscore beträgt 36 (keine Kopfschmerzen) bis 78 (sehr starke Kopfschmerzen) [19].

Begründung für die Auswahl: Der HIT-6 wurde von Kosinski et al. (2003) als Kurzform für die verlässliche Bewertung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen in der klinischen Praxis und in klinischen Studien etabliert [16]. Der Fragebogen misst die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf die sozialen Fähigkeiten, Rollenfunktion, Vitalität, kognitive Funktion und psychische Belastbarkeit. Er bewertet auch den Schweregrad der Kopfschmerzen. Der HIT-6 hat sich als zuverlässiges und valides Instrument zur Beurteilung der Auswirkungen von Kopfschmerzen bei Patienten mit Migräne erwiesen [17; 18].

Eine Verbesserung (Reduktion) von mindestens 5 Punkten wird als klinisch relevant betrachtet [19].

Patientenrelevanz: Der HIT-6 wird im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 11. Mai 2017 als krankheitsspezifisches Instrument angesehen und ist demnach patientenrelevant [10].

MIDAS

Operationalisierung in allen sechs Studien (sofern erfasst):

Inhalt des verwendeten deutschen Fragebogens:

Der Patient wurde aufgefordert alle Kopfschmerzattacken der letzten 3 Monate zu bewerten. Konnten Aktivitäten in den letzten 3 Monaten nicht ausgeführt werden, wurde eine „0“ eingetragen.

Teil 1

1. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit oder zur Schule gegangen?

2. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule wegen Ihrer Kopfschmerzen um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 1 angegeben haben, nicht dazu.)

3. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Arbeiten im Haushalt verrichten (wie Hausarbeit, Reparaturen im Haus, Einkaufen, sich um Kinder und Verwandte kümmern)?

4. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt wegen Ihrer Kopfschmerzen um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 3 angegeben haben, nicht dazu.)

5. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten teilnehmen?

Die Summe der Tage aus den Fragen 1 – 5 wurde gebildet.

Gesamtscore aus Frage 1 – 5:

MIDAS Grad	Definition	MIDAS Wert
I	Geringe oder keine Beeinträchtigung	0 – 5
II	Leichte Beeinträchtigung	6 – 10
III	Mäßige Beeinträchtigung	11 – 20
IV	Schwere Beeinträchtigung	21+

Begründung für die Auswahl: Beim MIDAS handelt es sich um einen Fragebogen mit 5 Items, bei dem die kopfschmerzbedingte Behinderung anhand der Tage beurteilt wird an denen der Patient in den vorangegangenen 3 Monaten Aktivitäten in 3 Domänen (Arbeit, Haushaltsarbeiten, Freizeit) nicht durchführen konnte. Er spiegelt demnach eine eher objektive Beurteilung der Kopfschmerzen wider [18]. Anhand des Gesamtscores der 5 Fragen aus Teil 1 wird die Behinderung eingestuft: ein Score von 0 – 5 entspricht Grad I (keine oder geringe Behinderung), ein Score von 6 – 10 entspricht Grad II (leichte Behinderung), ein Score von 11 – 20 entspricht Grad III (mittelschwere Behinderung) und ein Score ≥ 20 entspricht Grad IV (schwere Behinderung). Der MIDAS hat sich bei Migräne als verlässlich und aussagekräftig erwiesen und erbringt bei Migränefällen deutlich höhere Scores als bei Menschen ohne Migräne [41; 42].

Patientenrelevanz: Der MIDAS hat sich bei Migräne als verlässlich und aussagekräftig erwiesen und erbringt bei Migränefällen deutlich höhere Scores als bei Menschen ohne Migräne [41; 42] und ist demnach patientenrelevant.

VAS des EQ-5D-5L

Operationalisierung in allen sechs Studien (sofern erfasst):

Inhalt des verwendeten deutschen Fragebogens:

Der Patient bewertet den aktuellen Gesundheitszustand (von heute) anhand:

1. Beweglichkeit/Mobilität
2. Für sich selbst sorgen
3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)
4. Schmerzen/körperliche Beschwerden
5. Angst/Niedergeschlagenheit

Jeder Dimension wird ein Score von 1 bis 5 zugewiesen: (1) keine, (2) leichte, (3) mittelschwere, (4) schwere und (5) extreme Probleme. Der zweite Abschnitt umfasst eine vertikale visuelle Analogskala (VAS) von 20 cm Länge, deren Score von 0 (schlechteste Gesundheit) bis 100 (beste Gesundheit) reicht [43].

Begründung für die Auswahl: Beim EQ-5D-5L handelt es sich um einen generischen (krankheitsübergreifenden) Fragebogen zum Selbstausfüllen durch den Patienten, mit dem der gesundheitliche Zustand über ein breites Spektrum an gesundheitlichen Problemen und Behandlungen beurteilt werden kann. Im ersten Abschnitt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von 5 Dimensionen beurteilt: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit. Jeder Dimension wird ein Score von 1 bis 5 zugewiesen. Der zweite Abschnitt umfasst eine vertikale visuelle Analogskala (VAS) von 20 cm Länge, deren Score von 0 („schlechtester denkbarer Gesundheitszustand“) bis 100 („bester denkbarer Gesundheitszustand“) reicht [43].

Patientenrelevanz: Die VAS des EQ-5D wird beispielsweise in einer anderen Nutzenbewertung durch den G-BA zur Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen und ist demnach patientenrelevant [44].

WPAI

Operationalisierung in allen sechs Studien (sofern erfasst):

Inhalt des verwendeten deutschen Fragebogens:

1. Arbeiten Sie momentan (bezahlte Arbeit)?

Die nächsten Fragen betreffen die letzten sieben Tage:

2. Wie viele Arbeitsstunden haben Sie in den letzten sieben Tagen auf Grund Ihrer gesundheitlichen Probleme versäumt?

3. Wie viele Arbeitsstunden haben Sie in den letzten sieben Tagen aus anderen Gründen (wie z. B. Urlaub, Feiertage, Zeit zur Teilnahme an dieser Studie) versäumt?

4. Wie viele Stunden haben Sie in den letzten sieben Tagen tatsächlich gearbeitet?

5. Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Produktivität bei der Arbeit ausgewirkt? [Bewertung von 0 (keine Auswirkung) bis 10 (Arbeit verhindert)]

6. Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit? [Bewertung von 0 (keine Auswirkung) bis 10 (Arbeit verhindert)]

Die Subskalen umfassen:

1. % der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus)
2. % der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus)
3. % der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen
4. % der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen

Begründung für die Auswahl: Mit der generischen (krankheitsübergreifenden) Version des WPAI werden die Auswirkungen beurteilt, die die Gesundheit auf die Produktivität am Arbeitsplatz und auf die alltäglichen Tätigkeiten hat. Mit den krankheitsspezifischen Versionen des WPAI können Prüfärzte die Beeinträchtigungen der Produktivität und der Aktivität bei spezifischen Erkrankungen quantifizieren. Zuerst wird der Erwerbsstatus des Befragten ermittelt. Anschließend werden drei offene Fragen zu folgenden Punkten gestellt: (1) durch gesundheitliche Probleme (bzw. die spezifische Erkrankung) bedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz (in Stunden); (2) anderweitig bedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz (in Stunden); (3) tatsächliche Arbeitszeit (in Stunden). Zwei zusätzliche Fragen betreffen die gesundheitliche Beeinträchtigung der Produktivität, und zwar die Produktivität am Arbeitsplatz sowie die Produktivität bei alltäglichen Tätigkeiten außerhalb der Arbeit. Die einzelnen Items des WPAI werden auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 11 (vollständige Beeinträchtigung) eingestuft [20].

Patientenrelevanz: Bei dem WPAI handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Messung der Arbeitsproduktivität und Aktivität von Patienten. Mittels des kopfschmerzspezifischen Fragebogens WPAI-Headache können die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf die Fähigkeit der Patienten zu arbeiten und ihre Alltagsaktivitäten zu bewältigen, beurteilt werden. Demnach ist der WPAI patientenrelevant [20].

Lebensqualität

MSQoL

Operationalisierung in allen sechs Studien (sofern erfasst):

Inhalt des verwendeten deutschen Fragebogens: Der Patient bewertet alle Migräneanfälle in den letzten 4 Wochen mit (1) nie, (2) selten, (3) manchmal, (4) ziemlich oft, (5) meistens, (6) immer.

1. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihr Verhalten gegenüber Ihrer Familie, Freunden und anderen, die Ihnen nahestehen, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

2. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Freizeitbeschäftigungen, wie etwa Lesen oder körperliche Betätigung, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

3. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne Schwierigkeiten, Ihre Arbeit zu tun oder Ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

4. Wie oft hat Migräne Sie in den letzten 4 Wochen davon abgehalten, bei der Arbeit oder zu Hause so viel zu schaffen wie sonst? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

5. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf Ihre Arbeit oder täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

6. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne zu müde zur Arbeit oder für die täglichen Aktivitäten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

7. Wie oft haben Sie sich in den letzten 4 Wochen wegen Migräne weniger tatkräftig gefühlt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

8. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen von der Arbeit fernbleiben oder tägliche Aktivitäten absagen, weil Sie Migräne hatten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

9. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen, wenn Sie Migräne hatten, Hilfe benötigt bei der Bewältigung von Routineaufgaben wie alltäglichen Hausarbeiten, bei der Erledigung von Dingen, die getan werden mussten, beim Einkaufen oder sich um andere kümmern? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

10. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen die Arbeit oder tägliche Aktivitäten unterbrechen, um etwas gegen Migränesymptome zu tun? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

11. Wie oft konnten Sie in den letzten 4 Wochen nicht an Aktivitäten mit anderen Menschen wie Festen oder Essen mit Freunden teilnehmen, weil Sie Migräne hatten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

12. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer Migräne frustriert oder hatten alles satt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

13. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen das Gefühl, dass Sie anderen wegen Ihrer Migräne eine Last sind? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

14. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen Angst, andere wegen Ihrer Migräne zu enttäuschen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.)

Die Scores werden umgewandelt und normiert und liegen im Bereich von 0 bis 100, wobei höhere Scores für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen.

Begründung für die Auswahl: Das MSQoL Questionnaire Version 2.1 ist ein 14-teiliger Fragebogen, der die Auswirkungen von Migräne und einer Migränebehandlung in Bezug auf die Lebensqualität eines Patienten in den letzten 4 Wochen untersucht. Es ist ein zuverlässiges und valides Instrument in der Beurteilung der Lebensqualität bei CM und EM [43]. Der MSQoL misst anhand von:

- Domäne „Einschränkung der Rollenfunktion“ 7 Items: Inwieweit ist die Ausübung normaler Aktivitäten durch Migräne eingeschränkt?
- Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“ 4 Items: Inwieweit verhindert die Migräne einen normalen Grad an Aktivitäten?
- Domäne „emotionale Funktion“ 3 Items: Was sind die emotionalen Auswirkungen von Migräne?

Patientenrelevanz: Der MSQoL wird im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 15. Januar 2016 als patientenrelevant eingestuft [4].

Sicherheit

UEs, UEs von besonderem Interesse, Therapieabbrüche aufgrund von UEs und SUEs

Operationalisierung in allen sechs Studien:

Jedes unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Krankheit wurde als UE definiert, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation. UEs haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten.

Alle erfassten UEs wurden nach MedDRA (Version 16.1) kodiert und zusätzlich nach Systemorganklasse (SOCs) differenziert.

Zudem wurden Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führten sowie SUEs erfasst.

Begründung für die Auswahl und Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [4].

UEs von besonderem Interesse umfassten Anaphylaxie und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Unverträglichkeiten an der Injektionsstelle.

Patientenrelevanz: Anaphylaxien beinhalten schwere allergische Reaktion, die zum Tod führen können und sind demnach patientenrelevant.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[12] 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 verwendet[13] 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 Heterogenität[14] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

[12] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[13] *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.*
[14] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien waren aufgrund der ungleichen Studienpopulationen nicht vergleichbar. Die Patientenpopulation der FOCUS-Studie setzte sich aus Patienten mit einem Therapieversagern auf $\geq 2-4$ Wirkstoffklassen zusammen. Demgegenüber bestand die Patientenpopulation in den HALO- bzw. LBR-101-Studien aus unbehandelten Patienten oder Patienten die aktuell lediglich ein oder zwei prophylaktisches Migränearzneimittel einnahmen. Die Studien werden aufgrund dessen nicht meta-analytisch zusammengefasst. Zudem waren die Dosierungen innerhalb der LBR-101-021- bzw. -022-Studie unterschiedlich zu den anderen Studien.

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.

Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen umfassten:

FOCUS-Studie

Sensitivitätsanalysen wurden anhand multipler Imputation fehlender Migränetage innerhalb der Monate 1 bis 3 durchgeführt. Die durchschnittlichen Migränetage der Monate 1 bis 3 wurden für jeden imputierten Datensatz unter Verwendung des ANCOVA-Modells des primären Wirksamkeitsendpunktes analysiert. Die Sensitivitätsanalysen basierten auf der ITT-Population.

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Mixed-Effects Repeated Measures Modells (MMRM) durchgeführt.

Das MMRM-Modell beinhaltete Behandlung, Geschlecht, geographische Region und Therapieversager (Ja oder Nein), Migränetyp (CM oder EM), Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp und Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte, die Anzahl an Migränetagen zu Baseline und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten und Patient als zufälligen Effekt im Repeated-Statement der SAS-Prozedur. Diese Sensitivitätsanalyse wurde anhand der mITT-Population durchgeführt. Die mITT wurde in diesem Fall definiert als Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der

Studienmedikation erhielten und für die für mindestens 10 Tage nach Baseline Wirksamkeitsbewertungen zum primären Endpunkt vorliegen.

HALO (CM) und HALO (EM)

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte „Mittlere Veränderung der MHD“ und „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD“ wurden wie in der FOCUS-Studie oben beschrieben vorgenommen.

TEV48125-CNS-30051

Für die Studie TEV48125-CNS-30051 waren a priori keine Sensitivitätsanalysen geplant.

LBR-101-021 und LBR-101-022

Das MMRM-Modell wurde bei Lost-to-Follow-up-Patienten eingesetzt. Sensitivitätsanalysen im Hinblick auf Annahmen basierend auf missing at random (MAR)-Daten wurden durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Für die Zielpopulation werden Ergebnisse hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren untersucht. Um eine Effektmodifikation der neun Faktoren der **FOCUS-Studie**

1. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre),
2. Geschlecht,
3. Geographische Region [United States of America (USA) vs. Europa],
4. Land,
5. Migränetyp (CM oder EM),
6. 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie (Ja vs. Nein),
7. Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien (2 vs. 3 vs. 4),
8. Übergebrauch an Akutmedikation (Ja vs. Nein) und
9. Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline bei EM-Patienten (4 – 9 vs. 10 – 14 Tage)

zu zeigen, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt.

Zudem wurden die Effektmodifikatoren

10. Häufigkeit der Migränetage zu Baseline (≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage)
11. Rasse (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier),
12. Aurasymptome zu Baseline (Migräne mit vs. Migräne ohne Aura),
13. Vortherapie Topiramat (Antikonvulsiva) (Ja vs. Nein),
14. Vortherapie Flunarizin (Calciumkanalblocker) (Ja vs. Nein),
15. Vortherapie Antidepressiva (Ja vs. Nein),
16. Vortherapie Beta-Blocker (Ja vs. Nein),
17. Vortherapie Candesartan (Ja vs. Nein),
18. Vortherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A (Ja vs. Nein) und
19. Vortherapie Valproinsäure (Ja vs. Nein)

anhand post hoc spezifizierter Subgruppenanalysen untersucht.

Um eine Effektmodifikation der sechs Faktoren der **HALO (CM)-Studie**

1. Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline (Ja vs. Nein)
2. Vortherapie Topiramat (Ja vs. Nein)
3. Vortherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A (Ja vs. Nein)
4. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre)
5. Rasse (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier) und
6. Geschlecht

zu zeigen, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Zudem wurden die Effektmodifikatoren

7. Geographische Region (USA vs. Andere)
8. Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline (Antikonvulsiva vs. Calciumkanalblocker vs. Antidepressiva vs. Beta-Blocker),
9. Übergebrauch von Akutmedikation und
10. Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline (≤ 19 Tage vs. > 19 – ≤ 23 Tage vs. > 23 Tage)

anhand post hoc spezifizierter Subgruppenanalysen untersucht.

Die drei Subgruppen ≤ 19 oder > 19 – ≤ 23 oder > 23 Kopfschmerztagen pro Monat wurden gewählt, um die Patientenpopulation mit dem höchsten Schweregrad der Erkrankung (d. h. mit > 23 Kopfschmerztagen pro Monat) abzugrenzen.

Um eine Effektmodifikation der sechs Faktoren der **HALO (EM)-Studie**

1. Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline (Ja vs. Nein)
2. Vortherapie Topiramat (Ja vs. Nein)
3. Vortherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A (Ja vs. Nein)
4. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre)
5. Rasse (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier) und
6. Geschlecht

zu zeigen, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Zudem wurden die Effektmodifikatoren

7. Geographische Region (USA vs. Andere)

8. Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline (Antikonvulsiva vs. Calciumkanalblocker vs. Antidepressiva vs. Beta-Blocker),
9. Übergebrauch von Akutmedikation und
10. Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline (≤ 8 Tage vs. > 8 – ≤ 12 Tage vs. > 12 Tage) (Definition gemäß EMA)
11. Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline (4 – 9 Tage vs. 10 – 14 Tage) (Definition innerhalb FOCUS-Studie)

anhand post hoc spezifizierter Subgruppenanalysen untersucht.

Um eine Effektmodifikation der drei Faktoren der **TEV48125-CNS-30051-Studie**

1. Begleitmedikation zu Baseline (Ja vs. Nein),
2. Einnahme von Topiramat als Migräneprophylaxe in der Vergangenheit und
3. Einnahme von Clostridium botulinum Toxin Typ A als Migräneprophylaxe in der Vergangenheit

beurteilen zu können, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt.

Untersuchung der Effektmodifikation der **Studien LBR-101-021 und -022**

Es wurden a priori keine Subgruppenanalysen spezifiziert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[15]. 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“[16], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[17] oder auch

[15] *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.*
[16] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[17] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*

„Netzwerk-Meta-Analysen“[18], 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 ist[19].

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 untersuchen[20].

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.*
- *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).*

[18] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[19] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[20] *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.*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.1.3.3.2 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 4-41: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
FOCUS TEV48125-CNS-30068	nein	ja	laufend	50 Wochen	**Fremanezumab monatlich** CM: 675/225/225 mg EM: 225/225/225 mg **Fremanezumab vierteljährlich** 675 mg/Placebo/Placebo **Placebo**
HALO (CM) TEV48125-CNS-30049	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	**Fremanezumab monatlich** 675/225/225 mg **Fremanezumab vierteljährlich** 675 mg/Placebo/Placebo **Placebo**
HALO (EM) TEV48125-CNS-30050	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	**Fremanezumab monatlich** 225/225/225 mg **Fremanezumab vierteljährlich** 675 mg/Placebo/Placebo **Placebo**
LBR-101-021	nein*	ja	abgeschlossen	16 Wochen	**Fremanezumab niedrige Dosierung** 675/225/225 mg **Fremanezumab vierteljährlich** 900/900/900 mg **Placebo**
LBR-101-022	nein*	ja	abgeschlossen	16 Wochen	**Fremanezumab niedrige Dosierung** 225/225/225 mg **Fremanezumab hohe Dosierung** 675/675/675 mg **Placebo**
TEV48125-CNS-30051	ja	ja	abgeschlossen	19 Monate	**Fremanezumab monatlich** CM: 675/225/225 mg EM: 225/225/225 mg **Fremanezumab vierteljährlich** 675 mg/Placebo/Placebo
***** supportiv bei EMA eingereicht; CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-41 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 18.03.2019

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-41 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
-	Es wurden keine Studien ausgeschlossen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

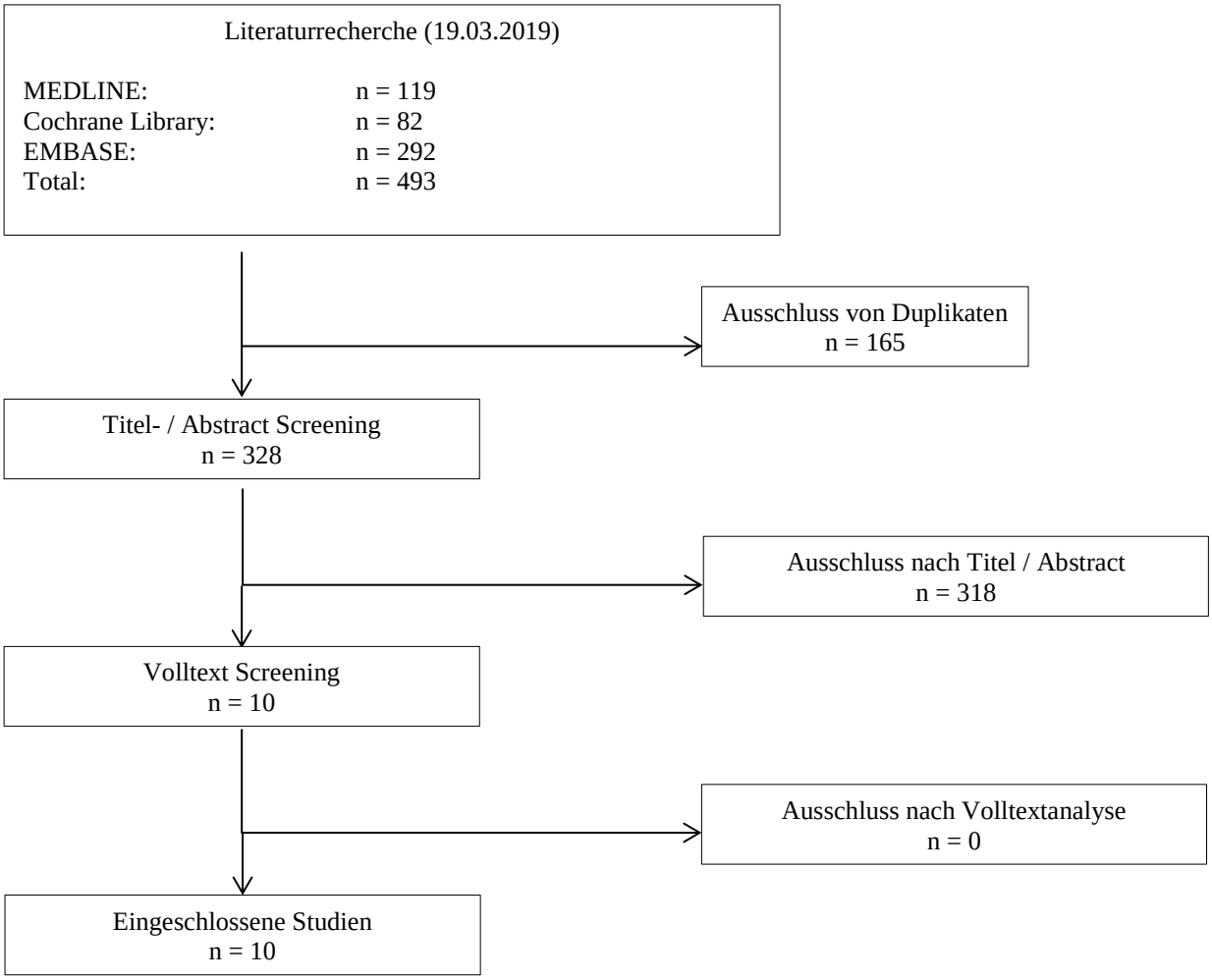


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 493 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach dem Ausschluss von 165 Duplikaten wurden 328 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten 10 Treffer für eine Volltextsichtung identifiziert und letztlich eingeschlossen werden.

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 4-41) 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 4-43: 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)**
TEV48125-CNS-30068 NCT03308968 FOCUS	clinicaltrials.gov [45] EU-CTR [46] PharmNetBund [47]	ja	nein	laufend
TEV48125-CNS-30049 NCT02621931 HALO (CM)	clinicaltrials.gov [48] ICTRP [49] EU-CTR [50] PharmNetBund [51]	ja	ja [52]	abgeschlossen
TEV48125-CNS-30050 NCT02629861 HALO (EM)	clinicaltrials.gov [53] ICTRP [54] EU-CTR [55] PharmNetBund [56]	ja	ja [57; 58]	abgeschlossen
LBR-101-021 NCT02021773	clinicaltrials.gov [59] ICTRP [60]	ja	ja [58; 61-65]	abgeschlossen
LBR-101-022 NCT02025556	clinicaltrials.gov [66] ICTRP [67]	ja	ja [58; 63-65; 68; 69]	abgeschlossen
TEV48125-CNS-30051 NCT02638103 HALO (Extension)	clinicaltrials.gov [70] EU-CTR [71] PharmNetBund [72]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-43 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.

Der Stand der Informationen bezieht sich auf den 18.03.2019.

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 4-44: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienkategorie			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
TEV48125-CNS-30068 NCT03308968 FOCUS	ja	ja	nein	ja	ja clinicaltrials.gov [45] EU-CTR [46] PharmNetBund [47]	nein
TEV48125-CNS-30049 NCT02621931	ja	ja	nein	ja	ja [48; 49]	ja [52]

	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])**
HALO (CM)						
TEV48125-CNS-30050 NCT02629861 HALO (EM)	ja	ja	nein	ja	ja [53; 54]	ja [57; 58]
LBR-101-021 NCT02021773	nein	ja	nein	ja	ja [59; 60]	ja [61; 62; 64; 65]
LBR-101-022 NCT02025556	nein	ja	nein	ja	ja [66; 67]	ja [63-65; 68; 69]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						

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.

Tabelle 4-45: 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**
FOCUS	RCT, multinational, multizentrisch, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel	Erwachsene mit CM oder EM, die zum Zeitpunkt des Screenings ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 4 Klassen prophylaktischer Migräne-arzneimittel in den letzten 10 Jahren zeigten.	**CM-Patienten** <u>12-wöchige doppelblinde Phase:</u> 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 172 (gemäß CRF) oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen (insgesamt 3	Run-in-Phase: 28 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Open-label-Phase: 12 Wochen Follow-up-Phase: 6 Monate	98 Zentren in 14 Ländern Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika Studienzeitraum: 4. Quartal 2017 bis 4. Quartal 2019	Primärer Endpunkt: Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline Sekundäre Endpunkte (gegenüber Baseline): • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der

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**
			Dosen), n = 167 (gemäß CRF) oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 167 (gemäß CRF) **EM-Patienten** <u>12-wöchige doppelblinde Phase:</u> 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 111 (gemäß CRF) oder 2. Vierteljährliche			durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Auftreten von UEs während der Studie • Anteil (%) der Patienten, die aufgrund von UEs die Studie nicht beenden • Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie Explorative Endpunkte innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase: • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit

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**
			Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen (insgesamt 3 Dosen), n = 109 (gemäß CRF) oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 112 (gemäß CRF) <u>12-wöchige Open-label-Phase CM- und EM-Patienten:</u> 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen			oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung Bei folgenden Endpunkten entspricht Baseline Tag 0: • Mittlere Veränderung im HIT-6 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im MIDAS 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im MSQoL 4 Wochen nach der

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**
						3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im EQ-5D-5L (VAS) 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im WPAI 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung
HALO (CM)	RCT, multinational, multizentrisch, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel	Erwachsene mit CM. Ein Teil der Patienten (nicht mehr als 30 % der Gesamtpopulation) nahm prophylaktische Migränearzneimittel zu Studienbeginn ein und durfte diese in der Studie mit stabiler Dosis weiterführen.	**CM-Patienten** 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 379 oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen	Run-in-Phase: 28 Tage Behandlungsphase: 3 Monate Follow-up-Phase: Extensionsstudie TEV48125-CNS-30051 oder nach 7,5 Monaten	132 Zentren in 9 Ländern Finnland, Israel, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, USA Studienzeitraum: März 2016 bis September 2017	Primärer Endpunkt: Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline Sekundäre Endpunkte (gegenüber Baseline): • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den

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**
			(insgesamt 3 Dosen), n = 376 oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 375			12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten • Mittlere Veränderung im HIT-6 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im WPAI 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung Explorative Endpunkte (gegenüber Baseline): • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Topiramat

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**
						anwendeten • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Clostridium botulinum Toxin Typ A anwendeten • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der letzten (3.) Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach jeder Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

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**
						• Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie

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**
						in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Veränderung im MSQoL in den 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im EQ-5D-5L (VAS) 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im WPAI 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Auftreten von UEs während der Studie • Abnormalitäten bzgl. der lokalen Verträglichkeit an der Injektionsstelle (Erythem, Verhärtung, Ekchymose) und Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle

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**
HALO (EM)	RCT, multinational, multizentrisch, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel	Erwachsene mit EM. Ein Teil der Patienten (nicht mehr als 30 % der Gesamtpopulation) nahm prophylaktische Migränearzneimittel zu Studienbeginn ein und durfte diese in der Studie mit stabiler Dosis weiterführen.	**EM-Patienten** 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 290 oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 291 oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt	Run-in-Phase: 28 Tage Behandlungsphase: 3 Monate Follow-up-Phase: Extensionsstudie TEV48125-CNS-30051 oder nach 7,5 Monaten	123 Zentren in 9 Ländern Finnland, Israel, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, USA Studienzeitraum: März 2016 bis April 2017	Primärer Endpunkt: Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline Sekundäre Endpunkte (gegenüber Baseline): • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten

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**
			3 Dosen), n = 294			• Mittlere Veränderung im Migraine Disability Assessment (MIDAS) 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) Explorative Endpunkte (gegenüber Baseline): • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 2. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der letzten (3.) Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach

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**
						jeder Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

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**
						• Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Veränderung der Lebensqualität, gemessen am MSQoL Fragebogen in den 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung des Gesundheitsstatus, gemessen

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**
						anhand des EQ-5D-5L (VAS) Fragebogens 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im WPAI 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Auftreten von UEs während der Studie • Abnormalitäten bzgl. der lokalen Verträglichkeit an der Injektionsstelle (Erythem, Verhärtung, Ekchymose) und Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle
LBR-101-021	RCT, multizentrisch, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel	Erwachsene mit CM. Ein Teil der Patienten nahm bis zu zwei prophylaktische Migränearznei-mittel zu Studienbeginn ein und durfte diese in der Studie mit	**CM-Patienten** <u>12-wöchige doppelblinde Phase:</u> 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von	Run-in-Phase: 28 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Follow-up-Phase: 28 Tage	56 Zentren in den USA Studienzeitraum: Januar 2014 bis Januar 2015	Primärer Endpunkt: Mittlere Veränderung der kumulativen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) Sekundärer Endpunkt:

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**
		stabiler Dosis weiterführen.	225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen, n = 87 oder 2. Monatliche Dosierung von 900 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen, n = 85 oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 89			• Mittlere Veränderung der MHD während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) Explorative Endpunkte: • Mittlere Veränderung der kumulativen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der Migränetage während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12)

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**
						• Mittlere Veränderung im MIDAS während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Auftreten von Begleitsymptomen wie Übelkeit oder Erbrechen Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Auftreten von UEs während der Studie
LBR-101-022	RCT, multizentrisch, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel	Erwachsene mit EM. Ein Teil der Patienten nahm bis zu einem prophylaktischen Migränearznei-mittel zu Studienbeginn ein und durfte diese in der Studie mit stabiler Dosis weiterführen.	**EM-Patienten** <u>12-wöchige doppelblinde Phase:</u> 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen, n = 95 oder 2. Monatliche Dosierung von	Run-in-Phase: 28 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Follow-up-Phase: 28 Tage	63 Zentren in den USA Studienzeitraum: Januar 2014 bis Februar 2015	Primärer Endpunkt: Mittlere Veränderung der monatlichen Migränetage während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) Sekundärer Endpunkt: • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) Explorative Endpunkte: • Mittlere Veränderung der MHD

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**
			675 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen, n = 96 oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 104			während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der Anzahl an Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der Anzahl an Tagen mit Photo- oder Phonophobie während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation während

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**
						der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung im MIDAS während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Auftreten von UEs während der Studie
TEV48125-CNS-30051	RCT, multinational, multizentrisch, doppelblind, parallel	Erwachsene mit CM oder EM aus den Studien HALO (CM) und HALO (EM). Ein Teil der Patienten (ca. 300) nahm neu an der Studie teil.	**CM-Patienten** 1. Monatliche Dosierung: Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen (insgesamt 11 Dosen), n = 559 oder 2. Vierteljährliche Dosierung: 675 mg s.c.	Run-in-Phase: 28 Tage (nur neue Patienten) Behandlungsphase: 12 Monate Follow-up-Phase: 6,5 Monaten	134 Zentren in 9 Ländern Finnland, Israel, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Tschechische Republik, USA Studienzeitraum: laufende Studie 25. März 2016 bis 30. Mai 2018 (aktueller Datenschnitt)	Kein primärer oder sekundärer Endpunkt wurde definiert.: Explorative Endpunkte: • Mittlere Veränderung der MMD in den 4 Wochen nach Besuch 13 gegenüber Baseline (28-tägige Run-in-Phase) • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach Besuch 13 gegenüber Baseline • Mittlere Veränderung der MMD in den 4 Wochen nach Besuch 13 gegenüber Baseline bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten

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**
			Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen für 2 Monate und anschließender Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab (alle 3 Monate Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab für 12 Monate, entspricht insgesamt 4 Dosen), n = 551 **EM-Patienten** 1. Monatliche Dosierung von 225 mg s.c. Fremanezumab für 12 Monate, n = 386 oder 2. Vierteljährliche Dosierung: 675 mg s.c.			• Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach Besuch 3 gegenüber Baseline bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten • Mittlere Veränderung der MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline bei neuen Patienten und Patienten, die aus den Placeboarmen der pivotalen Studie stammen • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline bei neuen Patienten und Patienten, die aus den Placeboarmen der pivotalen Studie stammen • Mittlere Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 4 Wochen nach Besuch 13 gegenüber Baseline • Mittlere Veränderung der MAHMD in den 4 Wochen nach Besuch 13 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit

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**
			Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen für 2 Monate und anschließender Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab (alle 3 Monate Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab für 12 Monate, entspricht insgesamt 4 Dosen), n = 394			mindestens 50 %iger Reduktion der MHD in den 4 Wochen nach Besuch 13 • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der MMD in den 4 Wochen nach Besuch 13 • Anteil der Patienten, die die prophylaktische Migränebegleitmedikation während der Behandlungsphase beendeten • Mittlere Veränderung im HIT-6 bei Besuch 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im MIDAS bei Besuch 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im MSQoL bei Besuch 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im EQ-5D-5L (VAS) bei Besuch 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0) Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Auftreten von UEs während der

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**
						Studie • Abnormalitäten bzgl. der lokalen Verträglichkeit an der Injektionsstelle (Erythem, Verhärtung, Ekchymose) und Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle

CM = chronische Migräne, CRF = case report form, EM = episodische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, HIT-6 = 6-Item Headache Impact, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-specific Quality of Life, n = Anzahl der Patienten, RCT = randomized controlled trial, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Quelle: Studienprotokolle [24; 25; 27-30]

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Fremanezumab monatlich**	**Fremanezumab vierteljährlich**	**Placebo**	**Behandlungscharakteristika** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
TEV48125-CNS-30049 HALO (CM)	**Nur CM-Patienten** Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen	**Nur CM-Patienten** 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen	Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)	Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und 3-monatigen Behandlungsphase. Anschließend konnten die Patienten an der Extensionsstudie TEV48125-CNS-30051 teilnehmen oder es erfolgte ein Follow-up nach 7,5 Monaten.
TEV48125-CNS-30050 HALO (EM)	**Nur EM-Patienten** Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen	**Nur EM-Patienten** 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen	Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)	Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und 3-monatigen Behandlungsphase. Anschließend konnten die Patienten an der Extensionsstudie TEV48125-CNS-30051 teilnehmen oder es erfolgte ein Follow-up nach 7,5 Monaten.
TEV48125-CNS-30068 FOCUS Doppelblinde Behandlungsphase	**CM-Patienten:** Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen **EM-Patienten:** Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen	**CM und EM-Patienten:** 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen	Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)	Die Studie besteht aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, jeweils 3-monatigen Behandlungs- und Open-label-Phase und anschließender 6-monatiger Follow-up-Phase.
FOCUS Open-label-Phase	alle Patienten erhielten 225 mg s.c. Fremanezumab			

Studie	Fremanezumab monatlich	Fremanezumab vierteljährlich	Placebo	Behandlungscharakteristika *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
	alle 4 Wochen			
TEV48125-CNS-30051	**CM-Patienten** Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen (insgesamt 11 Dosen) **EM-Patienten** 225 mg s.c. Fremanezumab für 12 Monate	**CM-Patienten** 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen für 2 Monate und anschließender Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab (alle 3 Monate Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab für 12 Monate, entspricht insgesamt 4 Dosen) **EM-Patienten** 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen für 2 Monate und anschließender Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab (alle 3 Monate Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab für 12 Monate, entspricht insgesamt 4 Dosen)	-	Die Studie besteht aus einer 28-tägigen Run-in-Phase (nur für neue Patienten) und 12-monatigen Behandlungsphase. Anschließend erfolgte ein Follow-up nach 6,5 Monaten.
LBR-101-021	**Nur CM-Patienten** Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen	**Nur CM-Patienten** 900 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen	Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)	Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und 3-monatigen Behandlungsphase. Anschließend erfolgte der Follow-up 28 Tagen nach der letzten Behandlung.

Studie	Fremanezumab monatlich	Fremanezumab vierteljährlich	Placebo	Behandlungscharakteristika *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
	über insgesamt 2 Dosen			
LBR-101-022	**Nur EM-Patienten** Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen	**Nur EM-Patienten** 675 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen	Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)	Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und 3-monatigen Behandlungsphase. Anschließend erfolgte der Follow-up 28 Tagen nach der letzten Behandlung.
CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, s.c. = subkutan Quelle: Studienprotokolle [24; 25; 27-30]				

Die weiterhin hohe Kopfschmerz- bzw. Migränefrequenz der Patienten zeigt den therapeutischen Bedarf dieser Patienten für eine neue Therapie. Der G-BA definiert demnach drei Patientenpopulationen, die wie folgt aus dem klinischen Studienprogramm zu Fremanezumab selektiert wurden.

Bildung der Teilpopulationen a bis c gemäß G-BA

Entsprechend der vom G-BA genannten zVT werden in der vorliegenden Nutzenbewertung verschiedene Teilpopulationen (mITTs) aus den Studien HALO (CM), HALO (EM) und FOCUS für die Beantwortung der Frage der Zusatznutzenbewertung gebildet:

d) Um die Zielpopulation a „Unbehandelte Patienten oder Patienten mit Therapieversagen gegenüber einer Therapie“ abzubilden, wurde die **mITTa** gebildet.
Hierzu wurden die Patienten des jeweiligen Placeboarms der HALO (CM)- und HALO (EM)-Studie wie folgt selektiert:

3. Einschluss der Patienten im jeweiligen Placeboarm, die **während der Studie** folgende **Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe** einnahmen: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin (im Folgenden zVTa genannt)

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

4. Einschluss der Patienten im jeweiligen Fremanezumabarm **ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie**

Die mITTa wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung a vorgelegt und zum Ableiten des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + zVTa herangezogen. Die Zulassungsstudien HALO (CM) und HALO (EM) waren multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-3-Studien. Zu Studienbeginn nahmen in den HALO-Studien 21 % der Patienten seit mindestens 2 Monaten in stabiler Dosis eine Migräneprophylaxe ein. Trotz der aktuellen Einnahme von mindestens einer Migräneprophylaxe wiesen die Patienten wie oben erwähnt eine hohe Kopfschmerzfrequenz auf. Diese Patienten können demnach im Placeboarm als Vergleichsgruppe mit der vom G-BA bestimmten zVT und der Einnahme von Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin herangezogen werden. Die Limitation dieser nachträglich selektierten mITTa ist, dass keine Randomisierung und kein Therapieneustart der Migräneprophylaxe in gleicher Weise wie im Falle von Fremanezumab stattfand. Entsprechend haben die Vergleichsgruppen „Placebo + zVTa“ und „Fremanezumab“ nicht den gleichen Bezugspunkt und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten durch einen Therapiewechsel zusätzlich profitieren hätten können.

Die mITTb wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung b vorgelegt.

e) Um die Zielpopulation b „Patienten mit Therapieversagen auf oben genannte Therapien (Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin)“ abzubilden, wurde die **mITTb** gebildet. Hierzu wurden die Patienten wie folgt selektiert:

   3. Einschluss der Patienten im Placeboarm, die **vor dem Screening** auf folgende **Vortherapien** (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet waren oder diese nicht vertrugen (Therapieversagen Ebene a): Metoprolol oder Propranolol und Flunarizin und Topiramat und Amitriptylin. Zudem erhielten die Patienten als **Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie** Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A

   4. Einschluss der Patienten **ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie** in den Fremanezumabarmen

Die begleitende Einnahme von Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A erfolgte durch keinen Patienten in keiner der Studien. Es können demnach keine Daten vorgelegt werden.

Die mITTc wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung c dargestellt.

f) Um Patienten zu untersuchen, für die nur noch die Therapie „BSC“ in Frage kommt, wurde die **mITTc** gebildet. Die Patienten wurden wie folgt in der FOCUS-Studie selektiert:

   2. Einschluss der Patienten, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war (im Folgenden wird der Placeboarm als „Placebo + BSC“ bezeichnet)

Der G-BA führt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11. Mai 2017 an, *dass „[…] Nur für den Fall, dass Patienten auch auf Valproinsäure bzw. Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht angesprochen haben bzw. sie nicht vertragen werden oder die Patienten für diese Wirkstoffe nicht geeignet sind, ist die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC)." […] „Die Geschäftsstelle weist Teva darauf hin, dass dokumentiert werden sollte, dass alle unter a) und b) genannten Wirkstoffe bzw. pharmakologische Wirkstoffklassen zur Behandlung der Patienten vom Studienarzt in Erwägung gezogen wurden, bevor eine BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wird."* In Deutschland ist Valproinsäure gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) grundsätzlich nur dann verordnungsfähig, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist" [2]. Für einen Patienten, der eine Valproinsäure-Therapie initiierte, sind folglich alle anderen Therapien bereits nicht mehr erfolgreich oder kontraindiziert. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) führt zudem in seinem „Leitfaden für medizinische Fachkräfte" an, dass die Therapie mit Valproat aufgrund des erhöhten Risikos für Entwicklungsstörungen von Kindern im Mutterleib generell streng abzuwägen sei. Die Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte stets vor dem Hintergrund der Frage, ob wirklich keine therapeutische Alternative für die Patientin verfügbar ist, diskutiert werden [3]. In Anbetracht dessen, dass Frauen zwei- bis dreimal häufiger von Migräne betroffen sind als Männer (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.3), ist die Anwendung von Valproat in diesem Zusammenhang klar als letzte Therapieoption zu sehen, sodass die Selektion der Teilpopulation c) (mITTc) in der FOCUS-Studie über diesen Wirkstoff erfolgen kann. Die mITTc der Studie FOCUS wird zur Beantwortung der Fragestellung c vorgelegt und zum Ableiten des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + BSC herangezogen.

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.

4.3.1.2.1.1 HALO (CM)-Studie

Die HALO (CM)-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM. Ein Teil der Patienten (nicht mehr als 30 % der Gesamtpopulation) nahm prophylaktische Migränearzneimittel zu Studienbeginn ein und führte diese in der Studie mit stabiler Dosis fort.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und einer 3-monatigen Behandlungsphase. Anschließend konnten die Patienten an der Extensionsstudie TEV48125-CNS-30051 teilnehmen oder es erfolgte ein Follow-up nach 7,5 Monaten.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab mit Initialdosis 675 mg s.c. und Erhaltungsdosis 225 mg (monatliche Dosierung) oder Gabe

von 675 mg s.c. und Placebo (vierteljährliche Dosierung) oder nur Placebo randomisiert (Abbildung 4-2). Die gesamte Studiendauer betrug 16 Wochen.

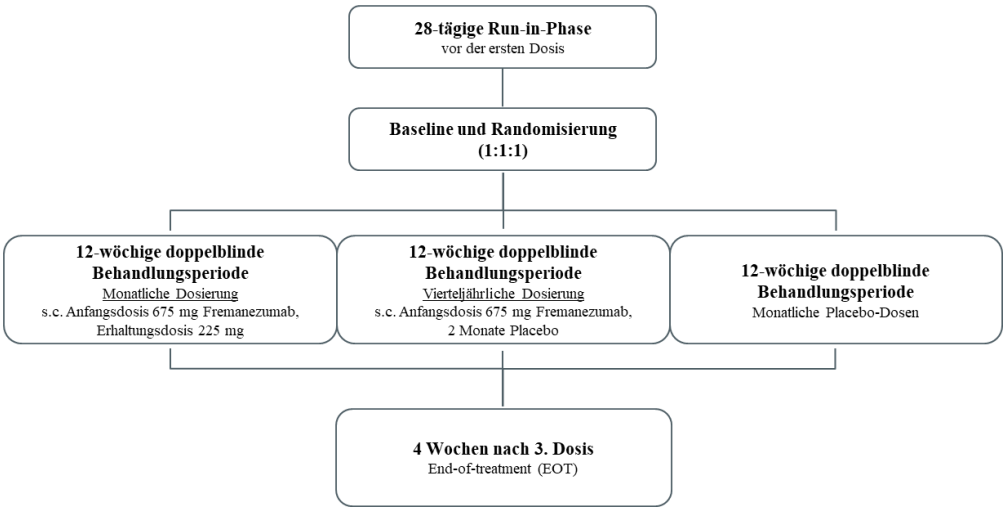


Abbildung 4-2: Studiendesign HALO (CM)-Studie

Fremanezumab-Behandlung:

Die Patienten erhielten in der doppelblinden Behandlungsphase aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml initial eine s.c. Injektion von 3x1,5 ml (entspricht 675 mg) (Abbildung 4-3). Anschließend erfolgte die Gabe von 1,5 ml (entspricht 225 mg) alle 4 Wochen für 2 Monate. Insgesamt erhielten die Patienten innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase 3 Dosen an Fremanezumab.

Placebo-Behandlung:

Patienten unter Placebo erhielten alle 4 Wochen eine s.c. Injektion mit Placebo. Insgesamt erhielten die Patienten innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase 2 bzw. 3 Dosen an Placebo (2 Dosen im Arm mit vierteljährlicher Fremanezumab-Dosierung, 3 Dosen im Placeboarm).

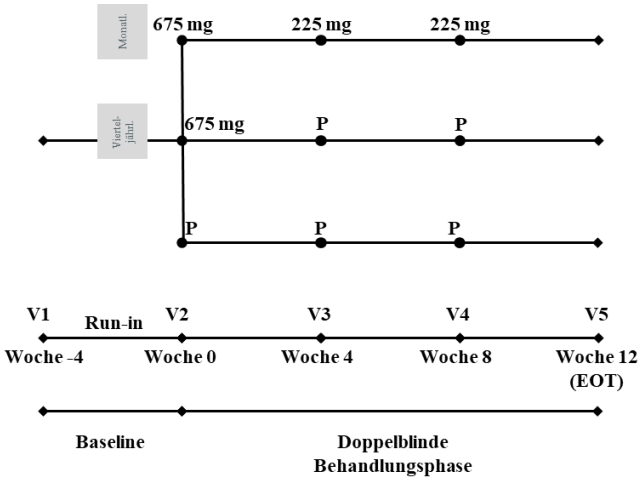


Abbildung 4-3: Dosierungsschema in der HALO (CM)-Studie

Die in die HALO (CM)-Studie eingeschlossenen Patienten zeigten folgende Baseline-Charakteristika.

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen der HALO (CM)-Studie (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HALO (CM)	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
N	375	376	379	755	1130	
Alter in Jahren						
n	375	376	379	755	1130	
MW (SD)	41,4 (12,03)	42,0 (12,37)	40,6 (11,95)	41,3 (12,17)	41,3 (12,12)	0,3334[a]
Median (Min; Max)	41,0 (19; 70)	43,0 (18; 71)	40,0 (18; 70)	42,0 (18;71)	41,0 (18; 71)	
Altersgruppen, n (%)						
18 – 45 Jahre	229 (61)	218 (58)	248 (65)	466 (62)	695 (62)	0,0886[b]
46 – 65 Jahre	143 (38)	149 (40)	123 (32)	272 (36)	415 (37)	
> 65 Jahre	3 (< 1)	9 (2)	8 (2)	17 (2)	20 (2)	
Geschlecht, n (%)						
Männlich	45 (12)	45 (12)	49 (13)	94 (12)	139 (12)	0,9010[c]
Weiblich	330 (88)	331 (88)	330 (87)	661 (88)	991 (88)	
Rasse, n (%)						
Kaukasier	303 (81)	293 (78)	297 (78)	590 (78)	893 (79)	0,5807[c, d]
Schwarze	29 (8)	33 (9)	37 (10)	70 (9)	99 (9)	
Asiaten	40 (11)	40 (11)	41 (11)	81 (11)	121 (11)	
Amerik. Indianer o. Ureinwohner	0	4 (< 1)	2 (< 1)	6 (< 1)	6 (< 1)	

HALO (CM)	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
Alaskas Ureinwohner	1 (< 1)	2 (< 1)	0	2 (< 1)	3 (< 1)	
Hawaiis o. Pazifik-Insulaner	2 (< 1)	4 (< 1)	2 (< 1)	6 (< 1)	8 (< 1)	
Ethnie, n (%)						
Nicht Hispanisch o. Latino	343 (91)	352 (94)	338 (89)	690 (91)	1033 (91)	
Hispanisch o. Latino	32 (9)	22 (6)	41 (11)	63 (8)	95 (8)	
Nicht bekannt	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	
Nicht berichtet	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	
Gewicht in kg						
n	375	376	377	753	1128	
MW (SD)	72,6 (15,58)	72,4 (15,79)	72,5 (16,36)	72,5 (16,07)	72,5 (15,90)	0,9925[a]
Median (Min; Max)	71,2 (45; 119)	70,5 (45; 132)	69,8 (44; 119)	70,0 (44; 132)	70,4 (44; 132)	
Zeit seit der initialen Migränediagnose in Jahren						
n	375	376	379	755	1130	
MW (SD)	19,9 (12,86)	19,7 (12,84)	20,1 (11,98)	19,9 (12,41)	19,9 (12,55)	0,8948[a]
Median (Min; Max)	17,0 (1; 57)	18,0 (1; 61)	18,0 (1; 55)	18,0 (1; 61)	18,0 (1; 61)	
Anwendung einer Migräneprophylaxe in Baseline-Phase, n (%)						
Ja	77 (21)	77 (20)	85 (22)	162 (21)	239 (21)	0,7566[c]
Nein	298 (69)	299 (80)	294 (78)	593 (79)	891 (79)	
Vorheriger Topiramat-Gebrauch, n (%)						
Ja	117 (31)	106 (28)	117 (31)	223 (30)	340 (30)	0,6145[c]
Nein	258 (69)	270 (72)	262 (69)	532 (70)	790 (70)	
Vorheriger Clostridium botulinum Toxin Typ A-Gebrauch, n (%)						
Ja	49 (13)	66 (18)	50 (13)	116 (15)	165 (15)	0,1395[c]
Nein	326 (87)	310 (82)	329 (87)	639 (85)	965 (85)	
Anwendung von Triptanen/Ergot-Derivaten in Baseline-Phase, n (%)						
Ja	192 (51)	208 (55)	187 (49)	395 (52)	587 (52)	0,2431[c]
Nein	183 (49)	168 (45)	192 (51)	360 (48)	543 (48)	

HALO (CM)	Placebo	Fremanezumab vierteljährlich	Fremanezumab monatlich	Fremanezumab total	Total	p-Wert
Anwendung von jeglicher Akutmedikation in Baseline-Phase, n (%)						
Ja	358 (95)	359 (95)	360 (95)	719 (95)	1077 (95)	0,9356[c]
Nein	17 (5)	17 (5)	19 (5)	36 (5)	53 (5)	
Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Länge und Schwere						
n	375	376	379	755	1130	
MW (SD)	20,3 (4,19)	20,4 (3,93)	20,3 (4,26)	20,4 (4,09)	20,3 (4,13)	0,8181[a]
Median (Min; Max)	19,3 (11; 28)	20,0 (13; 28)	19,0 (8; 28)	19,5 (8; 28)	19,6 (8; 28)	
Anzahl der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen						
n	375	376	379	755	1130	
MW (SD)	13,3 (5,82)	13,2 (5,47)	12,8 (5,80)	13,0 (5,64)	13,1 (5,70)	0,3866[a]
Median (Min; Max)	12,6 (0; 28)	13,0 (1; 28)	12,0 (0; 28)	12,3 (0; 28)	12,6 (0; 28)	
Anzahl der Migränetage						
n	375	376	379	755	1130	
MW (SD)	16,4 (5,15)	16,2 (4,88)	16,0 (5,19)	16,1 (5,03)	16,2 (5,07)	0,5835[a]
Median (Min; Max)	15,5 (7; 28)	15,9 (7; 28)	15,4 (5; 28)	15,7 (5; 28)	15,7 (5; 28)	
Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere						
n	375	376	379	755	1130	
MW (SD)	127,2 (86,03)	119,1 (73,23)	129,0 (88,62)	124,0 (81,42)	125,1 (82,95)	0,2186[a]
Median (Min; Max)	103,6 (22; 672)	104,1 (24; 672)	108,0 (21; 672)	105,2 (21; 672)	105,2 (21; 672)	
Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat						
n	375	376	379	755	1130	
MW (SD)	68,5 (57,03)	66,4 (58,83)	68,0 (53,88)	67,2 (56,37)	67,6 (56,57)	0,8676[a]
Median (Min; Max)	52,0 (0; 454)	54,0 (0; 672)	52,4 (0; 494)	53,0 (0; 672)	53,0 (0; 672)	
Anzahl der Tage mit Einnahme jeglicher akuter Kopfschmerzmedikation						
n	375	376	379	755	1130	
MW (SD)	13,0 (6,92)	13,1 (6,79)	13,1 (7,20)	13,1 (6,99)	13,1 (6,96)	0,9832[a]
Median (Min; Max)	13,5 (0; 28)	14,0 (0; 28)	13,6 (0; 28)	14,0 (0; 28)	13,8 (0; 28)	
Anzahl der Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation						
n	192	208	187	395	587	
MW (SD)	10,7 (6,30)	11,3 (6,18)	11,1 (5,99)	11,2 (6,08)	11,0 (6,15)	0,5509[a]
Median (Min; Max)	10,0 (1; 28)	11,0 (1; 28)	10,3 (1; 27)	10,6 (1; 28)	10,3 (1; 28)	

HALO (CM)	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
Schwere der Kopfschmerzen: HIT-6						
n	373	370	377	747	1120	
MW (SD)	64,1 (4,80)	64,3 (4,74)	64,6 (4,42)	64,4 (4,58)	64,3 (4,65)	0,3786[a]
Median (Min; Max)	64,0 (48; 78)	65,0 (42; 78)	64,0 (50; 78)	65,0 (42; 78)	64,0 (42; 78)	

[a] ANCOVA adjustiert für die Behandlung

[b] Fisher's exact Test

[c] Pearson's Chi-square Test

[d] Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier

HIT-6 = Six-Item Headache Impact Test, Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation

Quelle: Studienbericht [35]

Die demographischen Eigenschaften und Krankheitsmerkmale bei Studieneinschluss waren in der ITT-Population zwischen den Studienarmen ausgewogen und vergleichbar (Tabelle 4-47). Keiner der p-Werte zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Alter der Patienten lag im Median bei 41,0 Jahren (Min: 18; Max: 71), 88 % waren weiblich und 79 % weiß. Die Patienten waren im Median seit 18,0 Jahren (Min: 1; Max: 61) erkrankt (Zeit seit der initialen Migränediagnose). Insgesamt 21 % der Studienteilnehmer nahm in der Baseline-Phase eine Migräneprophylaxe ein und 30 % bzw. 15 % hatten in der Vergangenheit bereits Topiramat bzw. Clostridium botulinum Toxin Typ A eingenommen. Triptane oder Ergot-Derivate oder jeglicher Akutmedikation wurden von 52 % bzw. 95 % der Studienteilnehmer während der 28-tägigen Baseline-Phase eingenommen.

Die in die HALO (CM)-Studie eingeschlossenen Patienten zeigten folgende Baseline-Charakteristika.

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen der HALO (CM)-Studie (mITTa-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HALO (CM)	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
N	49	322	325	647	696	
Alter in Jahren						
n MW (SD) Median (Min; Max)	49 41,7 (12,04) 41 (19; 65)	322 42,2 (12,42) 43 (18; 71)	325 40,3 (11,86) 40 (18; 70)	647 41,2 (12,17) 42 (18; 71)	696 41,3 (12,15) 42 (18; 71)	0,1200[a]

HALO (CM)	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
Altersgruppen, n (%)						
18 – 45 Jahre 46 – 65 Jahre > 65 Jahre	29 (59) 20 (41) 0 (0)	184 (57) 130 (40) 8 (2)	218 (67) 101 (31) 6 (2)	402 (62) 231 (36) 14 (2)	431 (62) 251 (36) 14 (2)	0,3045[b]
Geschlecht, n (%)						
Männlich Weiblich	3 (6) 46 (94)	40 (12) 282 (88)	42 (13) 283 (87)	82 (13) 565 (87)	85 (12) 611 (88)	0,3343[b]
Rasse, n (%)						
Kaukasier	42 (86)	251 (78)	256 (79)	507 (78)	549 (79)	0,6234[b]
Schwarze	2 (4)	28 (9)	34 (10)	62 (10)	64 (9)	
Asiaten	5 (10)	34 (11)	32 (10)	66 (10)	71 (10)	
Amerik. Indianer o. Ureinwohner Alaskas	0 (0)	3 (1)	2 (1)	5 (1)	5 (1)	
Ureinwohner Hawaiis o. Pazifik-Insulaner	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (0)	2 (0)	
Andere	0 (0)	4 (1)	1 (0)	5 (1)	5 (1)	
Ethnie, n (%)						
Nicht Hispanisch o. Latino	45 (92)	302 (94)	285 (88)	587 (91)	632 (91)	**0,0101[b]**
Hispanisch o. Latino	4 (8)	18 (6)	40 (12)	58 (9)	62 (9)	
Nicht bekannt	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	
Nicht berichtet	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	
Gewicht in kg						
n MW (SD) Median (Min; Max)	49 66,5 (12,19) 64,5 (47,5; 88,5)	322 72,6 (15,65) 70,8 (45,1; 116,2)	323 73,5 (16,05) 71,2 (45,3; 119,1)	645 73,1 (15,85) 70,8 (45,1; 119,1)	694 72,6 (15,7) 70,7 (45,1; 119,1)	**0,0139[a]**

HALO (CM)	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
Zeit seit der initialen Migränediagnose in Jahren						
n MW (SD) Median (Min; Max)	49 20 (13,93) 16 (1; 48)	322 20,4 (13,18) 19 (1; 61)	325 19,9 (11,65) 18 (1; 53)	647 20,1 (12,43) 18 (1; 61)	696 20,1 (12,53) 18 (1; 61)	0,8830[a]
Anwendung einer Migräneprophylaxe in Baseline-Phase, n (%)						
Ja Nein	49 (100) 0 (0)	23 (7) 299 (93)	31 (10) 294 (90)	54 (8) 593 (92)	103 (15) 593 (85)	**< 0,0001[b]**
Vorheriger Topiramat-Gebrauch, n (%)						
Ja Nein	9 (18) 40 (82)	90 (28) 232 (72)	101 (31) 224 (69)	191 (30) 456 (70)	200 (29) 496 (71)	0,1522[b]
Vorheriger Clostridium botulinum Toxin Typ A-Gebrauch, n (%)						
Ja Nein	11 (22) 38 (78)	51 (16) 271 (84)	39 (12) 286 (88)	90 (14) 557 (86)	101 (15) 595 (85)	0,1120[b]
Anwendung von Triptanen/Ergot-Derivaten in Baseline-Phase, n (%)						
Ja Nein	30 (61) 19 (39)	172 (53) 150 (47)	153 (47) 172 (53)	325 (50) 322 (50)	355 (51) 341 (49)	0,0896[b]
Anwendung von jeglicher Akutmedikation in Baseline-Phase, n (%)						
Ja Nein	48 (98) 1 (2)	305 (95) 17 (5)	307 (94) 18 (6)	612 (95) 35 (5)	660 (95) 36 (5)	0,5083[b]
Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Länge und Schwere						
n MW (SD) Median (Min; Max)	49 15,4 (6,08) 15 (4; 28)	322 15,8 (6) 15,6 (1,1; 28)	325 15,4 (6,07) 15 (0; 28)	647 15,6 (6,03) 15,4 (0; 28)	696 15,6 (6,03) 15,4 (0; 28)	0,7169[a]
Anzahl der Tage mit mindestens mittelschweren Kopfschmerzen						
n MW (SD) Median (Min; Max)	49 13,2 (5,94) 12 (4; 28)	322 13 (5,48) 12,6 (1; 28)	325 12,6 (5,89) 12 (0; 28)	647 12,8 (5,69) 12 (0; 28)	696 12,8 (5,7) 12 (0; 28)	0,5287[a]
Anzahl der Migränetage						
n MW (SD) Median (Min; Max)	49 16,3 (4,71) 16 (8; 28)	322 16,1 (4,89) 15,9 (7,4; 28)	325 15,9 (5,14) 15,4 (5; 28)	647 16 (5,02) 15,7 (5; 28)	696 16 (4,99) 15,8 (5; 28)	0,7798[a]

HALO (CM)	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere						
n	49	322	325	647	696	0,3103[a]
MW (SD)	109,7 (65,75)	118,2 (71,99)	125,2 (85,41)	121,7 (79,03)	120,9 (78,19)	
Median (Min; Max)	94,4 (31; 412,7)	104,2 (28; 672)	106,2 (21; 672)	105 (21; 672)	104,1 (21; 672)	
Anzahl der Stunden mit mindestens mittelschweren Kopfschmerzen						
n	49	322	325	647	696	0,8345[a]
MW (SD)	61,2 (58,68)	65,4 (59,96)	66,4 (54,16)	65,9 (57,08)	65,6 (57,16)	
Median (Min; Max)	46,7 (9; 409,6)	53,1 (0; 672)	51,2 (0; 493,6)	52,1 (0; 672)	52 (0; 672)	
Anzahl der Tage mit Einnahme jeglicher akuter Kopfschmerzmedikation						
n	49	322	325	647	696	0,9147[a]
MW (SD)	12,5 (6,22)	13 (6,85)	12,8 (7,31)	12,9 (7,08)	12,9 (7,02)	
Median (Min; Max)	12 (0; 27)	14 (0; 28)	13 (0; 28)	13,5 (0; 28)	13 (0; 28)	
Anzahl der Tage mit Einnahme von Migräne-spezifischer akuter Kopfschmerzmedikation						
n MW (SD) Median (Min; Max)	49 6,6 (7,65) 4,1 (0; 26)	322 5,8 (7,04) 1,9 (0; 28)	325 5,1 (6,79) 0 (0; 27,1)	647 5,4 (6,92) 0,9 (0; 28)	696 5,5 (6,97) 1 (0; 28)	0,2256[a]
Schwere der Kopfschmerzen: HIT-6						
n MW (SD) Median (Min; Max)	49 63 (5,36) 64 (48; 74)	317 64,2 (4,85) 65 (42; 78)	324 64,6 (4,48) 64 (50; 78)	641 64,4 (4,67) 64 (42; 78)	690 64,3 (4,73) 64 (42; 78)	0,0829[a]

[a] ANCOVA adjustiert für die Behandlung

[b] Fisher's exact Test

[c] Pearson's Chi-square Test

[d] Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier

HIT-6 = Six-Item Headache Impact Test, Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die demographischen Eigenschaften und Krankheitsmerkmale bei Studieneinschluss waren in der mITTa-Population zwischen den Studienarmen überwiegend vergleichbar (Tabelle 4-48). Bei der Anwendung einer Migräneprophylaxe zu Baseline bestand aufgrund der Definition der mITTa ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$). Die signifikanten Ergebnisse bei Ethnie und Gewicht sind vernachlässigbar. Es zeigt sich in den nachfolgenden Subgruppenergebnissen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) keine Effektmodifikation. Zudem wird Fremanezumab nicht

gewichtsbezogenen angewendet. Das Alter der Patienten lag im Median bei 42,0 Jahren (Min: 18; Max: 71), 88 % waren weiblich und 79 % weiß. Die Patienten waren im Median seit 18,0 Jahren (Min: 1; Max: 61) erkrankt (Zeit seit der initialen Migränediagnose). Insgesamt 15 % der Studienteilnehmer nahm in der Baseline-Phase eine Migräneprophylaxe ein und 29 % bzw. 15 % hatten in der Vergangenheit bereits Topiramat bzw. Clostridium botulinum Toxin Typ A eingenommen. Triptane oder Ergot-Derivate oder jeglicher Akutmedikation wurden von 51 % bzw. 95 % der Studienteilnehmer während der 28-tägigen Baseline-Phase eingenommen.

Nachfolgend findet sich eine Auflistung der wichtigsten Einschlusskriterien der HALO (CM)-Studie:

a) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren mit Vorliegen der Diagnose Migräne im Alter von ≤ 50 Jahren

b) Der Patient weist eine Migräne gemäß der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3) [40] auf oder eine klinische Beurteilung lässt eine Migräne-Diagnose vermuten (nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose) für ≥ 12 Monate vor dem Screening.

c) Erfüllung der folgenden CM-Kriterien während der 28-tägigen Run-in-Phase:

- Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen

- Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 8 Tagen:

    - ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1)
    - ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2)
    - Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist)
    - in der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln

d) Kein Gebrauch von prophylaktischen Migränearzneimitteln (d. h. mindestens 5 Halbwertszeiten)

    70 % der Patienten war es nicht erlaubt folgende Arzneimittel einzunehmen:

    - Beta-Blocker: Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Nadolol und Timolol
    - Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen
    - Antidepressiva: Amitriptylin, Venlafaxin, Nortriptylin, Duloxetin
    - Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat, Carbamazepin und Divalproat
    - Angiotensin Rezeptorblocker: Candesartan und Lisinopril
    - Clostridium botulinum Toxin Typ A: Botox
    - Triptane/Ergot-Derivate: als prophylaktische Migränemedikation
    - NSAIDs: als Migräneprophylaxe oder sofern täglich angewendet
    - Eingriff/Intervention zur Migräneprophylaxe

- Nervenblockade im Kopf und Hals

Alle aufgeführten Arzneimittel sind in topischer Darreichungsform oder als Augentropfen zugelassen. Andere Arzneimittel in den gleichen Klassen, die nicht in dieser Liste enthalten sind, sind zulässig.

oder Gebrauch von nicht mehr als einem Migränearzneimittel

30 % der Patienten war es erlaubt folgende Arzneimittel einzunehmen:

- Beta-Blocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol
- Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen
- Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin
- Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat und Divalproat

oder Gebrauch von Arzneimitteln zur Therapie anderer Erkrankungen (z. B. Gebrauch von Propranolol für Hypertonie) mit stabiler Dosis für mindestens 2 Monate vor Beginn der 28-tägigen Run-in-Phase.

e) Patient füllt das elektronische Kopfschmerz-Tagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 24 von 28 Tagen aus (~ 85 % Compliance).

Folgende Kriterien führten dazu, dass der Patient nicht an der Studie teilnehmen konnte (wichtigste Ausschlusskriterien):

a) Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 4 Monaten vor Screening

b) Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Kodein) oder Barbiturate (einschließlich Butalbital/Aspirin/Koffein, Butalbital/Paracetamol/Koffein oder andere Kombinationen mit Butalbital) enthalten, an mehr als 4 Tagen pro Monat für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen

c) Therapieversager (mangelnde Wirksamkeit), die zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf 2 oder mehr der folgenden Arzneimittelcluster zur Behandlung von CM in ausreichender therapeutischer Dosis und Verwendung für mindestens 3 Monate zeigten:

- Cluster A: Divalproex-Natrium und Natriumvalproat
- Cluster B: Flunarizin und Pizotifen
- Cluster C: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin
- Cluster D: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol

d) Der Patient hat in den 2 Monaten vor Screening einen Eingriff/eine Intervention (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) gegen Migräne.

e) Der Patient leidet an mehr als 80 % des Tages (Wachphase) ununterbrochen an Kopfschmerzen und hat weniger als 4 Tage pro Monat keine Kopfschmerzen. Tägliche Kopfschmerzen sind akzeptabel, sofern der Patient diese an 80 % oder weniger des Tages (Wachphase) verspürt.

Im Rahmen der HALO (CM)-Studie wurden nachfolgende Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt:

Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline (28-tägige Run-in-Phase)

Sekundäre Endpunkte (gegenüber Baseline):

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten
- Mittlere Veränderung im HIT-6 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung
- Immunogenität von Fremanezumab und die Auswirkung von ADA

Explorative Endpunkte (gegenüber Baseline):

- Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger und 100 %iger Reduktion der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger und 75 %iger Reduktion der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Topiramat anwendeten

- Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Clostridium botulinum Toxin Typ A anwendeten

- Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 2. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der letzten (3.) Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach jeder Fremanezumab-Anwendung

- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger, 75 %iger und 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger und 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Topiramat anwendeten

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Clostridium botulinum Toxin Typ A anwendeten

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Veränderung im MSQoL in den 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0)

- Mittlere Veränderung im EQ-5D-5L 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0)

- Mittlere Veränderung im PHQ-2 und PHQ-9 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0)

- Mittlere Veränderung im WPAI 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung in der PGIC Skala 4 Wochen nach der 1., 2. und 3. Fremanezumab-Anwendung

Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:

- Auftreten von UEs während der Studie

- Abnorme 12-Kanal-EKG-Messung

- Veränderung zu Baseline in den Vitalparametern (systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, Temperatur und Atemfrequenz)

- Veränderung zu Baseline in klinischen Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse)

- Abnorme körperliche Untersuchungen

- Abnormalitäten bzgl. der lokalen Verträglichkeit an der Injektionsstelle (Erythem, Verhärtung, Ekchymose) und Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle

- Suizidversuche oder Suizidgedanken gemessen anhand eC-SSRS

Biomarker-Endpunkte:

- Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und Ansprechen der Kopfschmerzen, spezifische klinische Migränemerkmale und UEs gegenüber der Studienmedikation

- Mittlere Veränderung zu Baseline im Vergleich zur Behandlung, Migränebeginn/-schwere, Ansprechen (Responder vs. Non-Responder)

- Zusammenhang zwischen explorativen Biofluid-Biomarkern und der Fremanezumab-Konzentrationen

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der HALO (CM)-Studie umfasste Patienten mit CM. Die Operationalisierung der Endpunkte entsprechen dem deutschen Versorgungskontext.

Hinsichtlich der Verteilung demographischer Parameter können die Studien von Radtke et al. (2009) und Vetvik et al. (2017) herangezogen werden [73; 74]. Sie beschreiben, dass 2- bis 3-mal so häufig Frauen von Migräne betroffen sind bzw. 67 % der Patienten Frauen umfassen. Der Frauenanteil der HALO (CM)-Studie beträgt 88 %. Die Mehrzahl der Patienten (62 %) war zwischen 18 – 45 Jahre alt und spiegelt demnach sehr gut die Population von 20 – 50 Jahre alten Patienten mit der höchsten Prävalenz wider [9]. Die Patienten in der vorliegenden Studie waren zu 79 % kaukasischer Abstammung.

Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.1.2 HALO (EM)-Studie

Die HALO (EM)-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit EM.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und einer 3-monatigen Behandlungsphase. Anschließend konnten die Patienten an der Extensionsstudie TEV48125-CNS-30051 teilnehmen oder es erfolgte ein Follow-up nach 7,5 Monaten.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab mit Initialdosis 675 mg s.c. und Erhaltungsdosis 225 mg, Fremanezumab/Placebo mit Initialdosis 675 mg s.c. und Placebo-Dosen alle 4 Wochen oder Placebo-Dosen alle 4 Wochen randomisiert (Abbildung 4-4). Die gesamte Studiendauer betrug 16 Wochen.

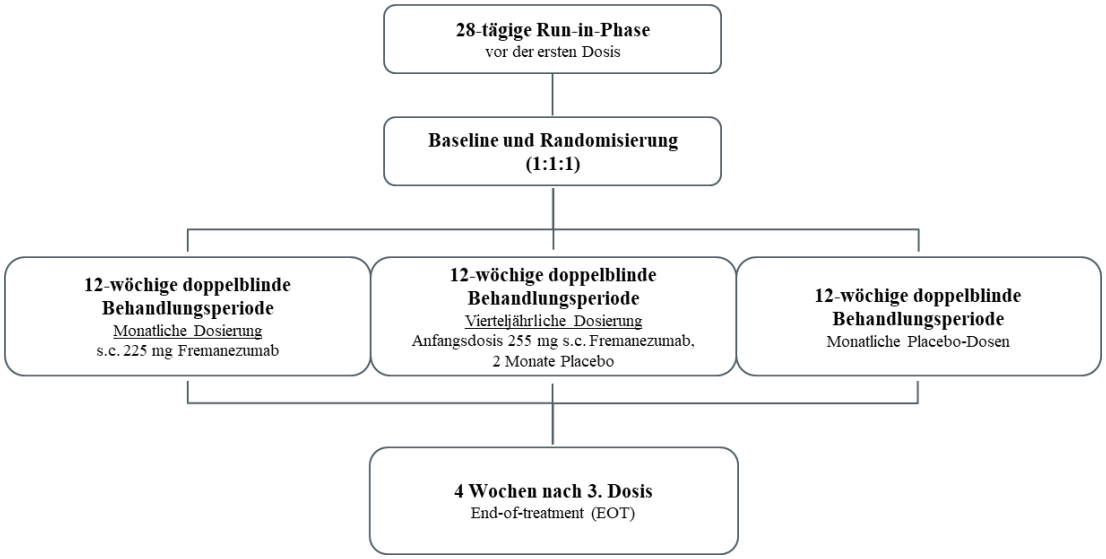


Abbildung 4-4: Studiendesign der HALO (EM)-Studie

Fremanezumab-Behandlung:

Die Patienten erhielten in der doppelblinden Behandlungsphase aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml initial eine s.c. Injektion von 3x1,5 ml (entspricht 675 mg) oder 1,5 ml (entspricht 225 mg) (Abbildung 4-5). Anschließend erfolgte die Gabe von 1,5 ml (entspricht 225 mg) alle 4 Woche für 2 Monate. Insgesamt erhielten die Patienten innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase 3 Dosen an Fremanezumab.

Placebo-Behandlung:

Patienten unter Placebo erhielten alle 4 Woche eine s.c. Injektion mit Placebo. Insgesamt erhielten die Patienten innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase 2 bzw. 3 Dosen an Placebo (2 Dosen im Arm mit vierteljährlicher Fremanezumab-Dosierung, 3 Dosen im Placeboarm).

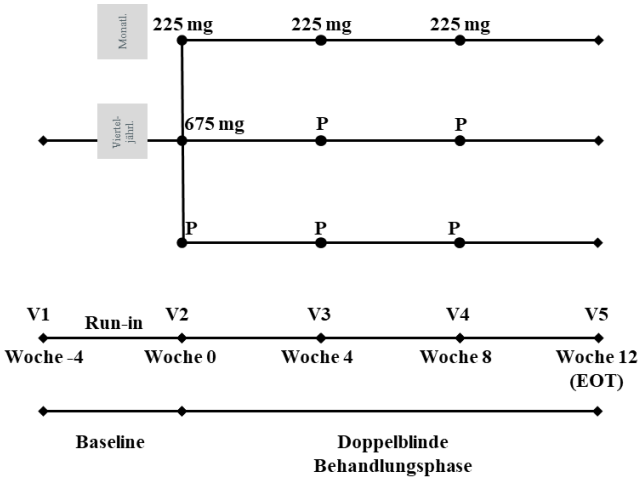


Abbildung 4-5: Dosierungsschema in der HALO (EM)-Studie

Die in die HALO (EM)-Studie eingeschlossenen Patienten zeigten folgende Baseline-Charakteristika.

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen der HALO (EM)-Studie ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HALO (EM)	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
N	294	291	290	581	875	
Alter in Jahren						
n	294	291	290	581	875	
MW (SD)	41,3 (12,04)	41,1 (11,41)	42,9 (12,67)	42,0 (12,08)	41,8 (12,06)	0,1454[a]
Median (Min; Max)	41,0 (18; 70)	42,0 (18; 69)	43,0 (18; 70)	42,0 (18; 70)	42,0 (18; 70)	
Altersgruppen, n (%)						
18 – 45 Jahre	184 (63)	178 (61)	163 (56)	341 (59)	525 (60)	0,2612[b]
46 – 65 Jahre	102 (35)	110 (38)	120 (41)	230 (40)	332 (38)	
> 65 Jahre	8 (3)	3 (1)	7 (2)	10 (2)	18 (2)	
Geschlecht, n (%)						
Männlich	47 (16)	40 (14)	46 (16)	86 (15)	133 (15)	0,6987[c]
Weiblich	247 (84)	251 (86)	244 (84)	495 (85)	742 (85)	
Rasse, n (%)						
Kaukasier	255 (77)	232 (80)	243 (84)	475 (82)	700 (80)	
Schwarze	40 (14)	28 (10)	18 (6)	46 (8)	86 (10)	
Asiaten	25 (9)	27 (9)	25 (9)	52 (9)	77 (9)	
Amerik. Indianer o. Ureinwohner	0	1 (< 1)	3 (1)	4 (< 1)	4 (< 1)	

HALO (EM)	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
Alaskas Ureinwohner	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	
Hawaiis o. Pazifik-Insulaner	4 (1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	7 (< 1)	
Andere						
Ethnie, n (%)						
Nicht Hispanisch o. Latino	267 (91)	251 (86)	252 (87)	503 (87)	770 (88)	
Hispanisch o. Latino	27 (9)	39 (13)	37 (13)	76 (13)	103 (12)	
Nicht bekannt	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	
Gewicht in kg						
n	294	291	290	581	875	
MW (SD)	75,3 (16,01)	74,2 (15,42)	72,1 (15,77)	73,2 (15,61)	73,9 (15,77)	0,0532[a]
Median (Min; Max)	74,3 (43; 118)	73,0 (45; 120)	69,3 (45; 119)	70,8 (45; 120)	72,1 (43; 120)	
Zeit seit der initialen Migränediagnose in Jahren						
n	294	291	290	581	875	
MW (SD)	19,9 (11,87)	20,0 (12,14)	20,7 (12,85)	20,4 (12,50)	20,2 (12,28)	0,6435[a]
Median (Min; Max)	17,5 (1; 51)	19,0 (1; 65)	19,0 (0; 58)	19,0 (0; 65)	18,0 (0; 65)	
Anwendung einer Migräneprophylaxe in Baseline-Phase, n (%)						
Ja	62 (21)	58 (20)	62 (21)	120 (21)	182 (21)	0,9016[c]
Nein	232 (79)	233 (80)	228 (79)	461 (79)	693 (79)	
Vorheriger Topiramat-Gebrauch, n (%)						
Ja	53 (18)	51 (18)	64 (22)	115 (20)	168 (19)	0,3127[c]
Nein	241 (82)	240 (82)	226 (78)	466 (80)	707 (81)	
Vorheriger Clostridium botulinum Toxin Typ A-Gebrauch, n (%)						
Ja	9 (3)	15 (5)	16 (6)	31 (5)	40 (5)	0,3075[c]
Nein	285 (97)	276 (95)	274 (94)	550 (95)	835 (95)	
Anwendung von Triptanen/Ergot-Derivaten in Baseline-Phase, n (%)						
Ja	137 (47)	152 (52)	148 (51)	300 (52)	437 (50)	0,3562[c]
Nein	157 (53)	139 (48)	142 (49)	281 (48)	438 (50)	
Anwendung von jeglicher Akutmedikation in Baseline-Phase, n (%)						
Ja	280 (95)	281 (97)	279 (96)	560 (96)	840 (96)	0,6790[c]
Nein	13 (4)	10 (3)	9 (3)	19 (3)	32 (4)	
Fehlend	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	

HALO (EM)	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Länge und Schwere						
n	293	291	288	579	872	
MW (SD)	11,2 (2,45)	11,1 (2,42)	11,0 (2,49)	11,1 (2,46)	11,1 (2,45)	0,6600[a]
Median (Min; Max)	11,7 (6; 16)	11,0 (6; 18)	11,2 (6; 17)	11,0 (6; 18)	11,4 (6; 18)	
Anzahl der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen						
n	293	291	288	579	872	
MW (SD)	6,9 (3,12)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)	7,0 (3,03)	7,0 (3,06)	0,3444[a]
Median (Min; Max)	7,0 (0; 15)	7,0 (0; 16)	6,5 (0; 15)	6,8 (0; 16)	7,0 (0; 16)	
Anzahl der Migränetage						
n	293	291	288	579	872	
MW (SD)	9,1 (2,65)	9,3 (2,65)	8,9 (2,63)	9,1 (2,64)	9,1 (2,64)	0,2807[a]
Median (Min; Max)	9,0 (4; 15)	9,0 (4; 17)	9,0 (3; 16)	9,0 (3; 17)	9,0 (3; 17)	
Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere						
n	293	291	288	579	872	
MW (SD)	55,7 (26,47)	57,1 (29,97)	57,1 (30,04)	57,1 (29,98)	56,7 (28,84)	0,8018[a]
Median (Min; Max)	50,0 (9; 192)	50,0 (8; 206)	51,7 (9; 211)	50,6 (8; 211)	50,2 (8; 211)	
Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat						
n	293	291	288	579	872	
MW (SD)	31,6 (23,21)	33,3 (25,41)	31,7 (23,65)	32,5 (24,54)	32,2 (24,09)	0,6444
Median (Min; Max)	26,1 (0; 178)	27,0 (0; 179)	26,2 (0; 190)	27,0 (0; 190)	26,7 (0; 190)	
Anzahl der Tage mit Einnahme jeglicher akuter Kopfschmerzmedikation						
n	293	291	288	579	872	
MW (SD)	7,7 (3,60)	7,8 (3,74)	7,7 (3,37)	7,8 (3,56)	7,8 (3,57)	0,9073[a]
Median (Min; Max)	8,0 (0; 15)	8,0 (0; 16)	7,7 (0; 15)	8,0 (0; 16)	8,0 (0; 16)	
Anzahl der Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation						
n	137	152	148	300	437	
MW (SD)	7,1 (2,99)	6,6 (3,07)	6,1 (3,09)	6,4 (3,09)	6,6 (3,07)	**0,0329**[a]
Median (Min; Max)	7,0 (1; 14)	7,0 (1; 14)	6,0 (1; 14)	6,3 (1; 14)	6,8 (1; 14)	
Schwere der Kopfschmerzen: MIDAS						
n	290	287	287	574	864	
MW (SD)	37,3 (27,59)	41,7 (32,96)	38,0 (33,19)	39,9 (33,10)	39,0 (31,36)	0,1974[a]
Median (Min; Max)	32,5 (0; 156)	33,0 (0; 206)	33,0 (0; 306)	33,0 (0; 306)	33,0 (0; 306)	

[a] ANCOVA adjustiert für die Behandlung

[b] Fisher's exact Test

[c] Pearson's Chi-square Test

HALO (EM)	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
MIDAS = Migraine Disability Assessment, Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation Quelle: Studienbericht [36]						

Die demographischen Eigenschaften und Krankheitsmerkmale bei Studieneinschluss waren zwischen den Studienarmen ausgewogen und vergleichbar (Tabelle 4-49). Lediglich bei der Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation nahmen Patienten unter Placebo signifikant mehr Präparate ein (p = 0,0329). In allen übrigen Baseline-Charakteristika waren die Gruppen vergleichbar. Das Alter der Patienten lag im Median bei 42,0 Jahren (Min: 18; Max: 70), 85 % waren weiblich und 80 % weiß. Die Patienten waren im Median seit 18,0 Jahren (Min: 0; Max: 65) erkrankt (Zeit seit der initialen Migränediagnose). Insgesamt 21 % der Studienteilnehmer nahm in der Baseline-Phase eine Migräneprophylaxe ein und 19 % bzw. 5 % hatten in der Vergangenheit bereits Topiramat bzw. Clostridium botulinum Toxin Typ A eingenommen. Triptane oder Ergot-Derivate oder jeglicher Akutmedikation wurden von 50 % bzw. 96 % der Studienteilnehmer während der 28-tägigen Baseline-Phase eingenommen.

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen der HALO (EM)-Studie (mITTa-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HALO (EM)	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
N	45	256	249	505	550	
Alter in Jahren						
n	45	256	249	505	550	0,3463[a]
MW (SD)	41,2 (11,89)	40,6 (11,38)	42,2 (12,6)	41,4 (12,01)	41,4 (11,99)	
Median (Min; Max)	40 (24; 68)	40 (18; 69)	42 (18; 70)	41 (18; 70)	41 (18; 70)	
Altersgruppen, n (%)						
18 – 45 Jahre	28 (62)	164 (64)	146 (59)	310 (61)	338 (61)	0,7167[b]
46 – 65 Jahre	16 (36)	89 (35)	98 (39)	187 (37)	203 (37)	
> 65 Jahre	1 (2)	3 (1)	5 (2)	8 (2)	9 (2)	
Geschlecht, n (%)						
Männlich	4 (9)	36 (14)	42 (17)	78 (15)	82 (15)	0,3100[b]
Weiblich	41 (91)	220 (86)	207 (83)	427 (85)	468 (85)	

HALO (EM)	**Placebo**	**Fremane-zumab viertel-jährlich**	**Fremane-zumab monatlich**	**Fremane-zumab total**	**Total**	**p-Wert**
Rasse, n (%)						
Kaukasier	39 (87)	201 (79)	205 (82)	406 (80)	445 (81)	0,6428[b]
Schwarze	3 (7)	27 (11)	18 (7)	45 (9)	48 (9)	
Asiaten	3 (7)	24 (9)	23 (9)	47 (9)	50 (9)	
Amerik. Indianer o. Ureinwohner Alaskas	0 (0)	1 (0)	2 (1)	3 (1)	3 (1)	
Ureinwohner Hawaiis o. Pazifik-Insulaner	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	
Andere	0 (0)	2 (1)	1 (0)	3 (1)	3 (1)	
Ethnie, n (%)						
Nicht Hispanisch o. Latino	40 (89)	218 (85)	213 (86)	431 (85)	471 (86)	0,7919[b]
Hispanisch o. Latino	5 (11)	38 (15)	35 (14)	73 (14)	78 (14)	
Nicht bekannt	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	
Nicht berichtet	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Gewicht in kg						
n MW (SD) Median (Min; Max)	45 74,2 (17,93) 73 (45,4; 114,2)	256 73,2 (14,93) 72 (45; 114,7)	249 72,3 (15,89) 69,1 (45; 119)	505 72,7 (15,41) 70,3 (45; 119)	550 72,8 (15,61) 70,8 (45; 119)	0,6652[a]
Zeit seit der initialen Migränediagnose in Jahren						
n MW (SD) Median (Min; Max)	45 19,6 (13,23) 17 (1; 51)	256 19,6 (12,07) 18 (1; 65)	249 20,4 (12,71) 18 (0; 58)	505 20 (12,38) 18 (0; 65)	550 20 (12,44) 18 (0; 65)	0,7290[a]
Anwendung einer Migräneprophylaxe in Baseline-Phase, n (%)						
Ja Nein	45 (100) 0 (0)	23 (9) 233 (91)	21 (8) 228 (92)	44 (9) 461 (91)	89 (16) 461 (84)	**< 0,0001[b]**

HALO (EM)	Placebo	Fremanezumab vierteljährlich	Fremanezumab monatlich	Fremanezumab total	Total	p-Wert
Vorheriger Topiramat-Gebrauch, n (%)						
Ja Nein	6 (13) 39 (87)	46 (18) 210 (82)	58 (23) 191 (77)	104 (21) 104 (79)	110 (20) 440 (80)	0,1589[b]
Vorheriger Clostridium botulinum Toxin Typ A-Gebrauch, n (%)						
Ja Nein	3 (7) 42 (93)	13 (5) 243 (95)	11 (4) 238 (96)	24 (5) 481 (95)	27 (5) 523 (95)	0,8115[b]
Anwendung von Triptanen/Ergot-Derivaten in Baseline-Phase, n (%)						
Ja Nein	27 (60) 18 (40)	126 (49) 130 (51)	118 (47) 131 (53)	244 (48) 261 (52)	271 (49) 279 (51)	0,2956[b]
Anwendung von jeglicher Akutmedikation in Baseline-Phase, n (%)						
Ja Nein Fehlend	45 (100) 0 (0) 0 (0)	247 (96) 9 (4) 0 (0)	241 (97) 6 (2) 2 (1)	488 (97) 15 (3) 2 (0)	533 (97) 15 (3) 2 (0)	0,2041[b]
Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Länge und Schwere						
n MW (SD) Median (Min; Max)	45 8,3 (2,98) 8,6 (2; 14)	256 8,4 (3,35) 8,3 (0; 17)	247 8 (3,07) 8 (0; 15,6)	503 8,2 (3,22) 8 (0; 17)	548 8,2 (3,2) 8 (0; 17)	0,3361[a]
Anzahl der Tage mit mindestens mittelschweren Kopfschmerzen						
n MW (SD) Median (Min; Max)	45 7,3 (3,13) 7 (0; 14)	256 7,2 (3,22) 7 (0; 15,7)	247 6,7 (2,87) 6,3 (0; 14,5)	503 7 (3,06) 6,8 (0; 15,7)	548 7 (3,06) 6,8 (0; 15,7)	0,2134[a]
Anzahl der Migränetage						
n MW (SD) Median (Min; Max)	45 9,1 (2,58) 9 (3,6; 13,1)	256 9,3 (2,64) 9 (3,7; 16,6)	247 8,9 (2,61) 9 (3; 15,6)	503 9,1 (2,63) 9 (3; 16,6)	548 9,1 (2,62) 9 (3; 16,6)	0,1924[a]
Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere						
n MW (SD) Median (Min; Max)	45 61,6 (38,54) 57 (12; 192)	256 56,6 (29,73) 49 (8; 206)	247 56,6 (28,86) 51 (9; 196)	503 56,6 (29,28) 50 (8; 206)	548 57 (30,14) 50,5 (8; 206)	0,5617[a]

HALO (EM)	Placebo	Fremanezumab vierteljährlich	Fremanezumab monatlich	Fremanezumab total	Total	p-Wert
Anzahl der Stunden mit mindestens mittelschweren Kopfschmerzen						
n MW (SD) Median (Min; Max)	45 36,4 (32,73) 26 (2; 178)	256 33,1 (25,51) 26,2 (0; 179)	247 31,8 (23,95) 26,2 (0; 189,5)	503 32,4 (24,74) 26,2 (0; 189,5)	548 32,8 (25,48) 26,2 (0; 189,5)	0,5277[a]
Anzahl der Tage mit Einnahme jeglicher akuter Kopfschmerzmedikation						
n MW (SD) Median (Min; Max)	45 8,2 (2,81) 8 (2; 14)	256 7,8 (3,8) 8 (0; 15,7)	247 7,7 (3,37) 8 (0; 15,4)	503 7,8 (3,59) 8 (0; 15,7)	548 7,8 (3,53) 8 (0; 15,7)	0,7357[a]
Anzahl der Tage mit Einnahme von Migräne-spezifischer akuter Kopfschmerzmedikation						
n MW (SD) Median (Min; Max)	45 4,1 (3,93) 5 (0; 12,1)	256 3,3 (4,03) 0 (0; 13,5)	247 2,9 (3,72) 0 (0; 14)	503 3,1 (3,88) 0 (0; 14)	548 3,2 (3,89) 0 (0; 14)	0,1354[a]
Schwere der Kopfschmerzen: HIT-6						
n MW (SD) Median (Min; Max)	45 3,7 (0,79) 4 (1; 4)	252 3,5 (0,8) 4 (1; 4)	247 3,4 (0,95) 4 (1; 4)	499 3,5 (0,88) 4 (1; 4)	544 3,5 (0,87) 4 (1; 4)	0,1312[a]

[a] ANCOVA adjustiert für die Behandlung

[b] Fisher's exact Test

[c] Pearson's Chi-square Test

[d] Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier

HIT-6 = Six-Item Headache Impact Test, Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die demographischen Eigenschaften und Krankheitsmerkmale bei Studieneinschluss waren zwischen den Studienarmen ausgewogen und vergleichbar (Tabelle 4-50). Lediglich bei der Anwendung einer Migräneprophylaxe zu Baseline bestand aufgrund der Definition der mITTa ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$). In allen übrigen Baseline-Charakteristika waren die Gruppen vergleichbar. Das Alter der Patienten lag im Median bei 41,0 Jahren (Min: 18; Max: 70), 85 % waren weiblich und 81 % weiß. Die Patienten waren im Median seit 18,0 Jahren (Min: 0; Max: 65) erkrankt (Zeit seit der initialen Migränediagnose). Insgesamt 20 % bzw. 5 % hatten in der Vergangenheit bereits Topiramat bzw. Clostridium botulinum Toxin Typ A eingenommen. Triptane oder Ergot-Derivate oder jeglicher Akutmedikation wurden von 50 % bzw. 96 % der Studienteilnehmer während der 28-tägigen Baseline-Phase eingenommen.

Nachfolgend findet sich eine Auflistung der Einschlusskriterien der HALO (EM)-Studie:

a) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren mit Vorliegen der Diagnose Migräne im Alter von ≤ 50 Jahren

b) Der Patient weist eine Migräne gemäß der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3) [40] auf oder eine klinische Beurteilung lässt eine Migräne-Diagnose vermuten (nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose) für ≥ 12 Monate vor dem Screening.

c) Erfüllung der folgenden EM-Kriterien während der 28-tägigen Run-in-Phase:

- Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 6 bis ≤ 14 Tagen

- Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 4 Tagen:

    - ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1)
    - ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2)
    - Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist)
    - In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln.

d) Kein Gebrauch von prophylaktischen Migränearzneimitteln (d. h. mindestens 5 Halbwertszeiten)

   70 % der Patienten war es nicht erlaubt folgende Arzneimittel einzunehmen:

    - Beta-Blocker: Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Nadolol und Timolol
    - Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen
    - Antidepressiva: Amitriptylin, Venlafaxin, Nortriptylin, Duloxetin
    - Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat, Carbamazepin und Divalproat
    - Angiotensin Rezeptorblocker: Candesartan und Lisinopril
    - Clostridium botulinum Toxin Typ A: Botox
    - Triptane/Ergot-Derivate: als prophylaktische Migränemedikation
    - NSAIDs: als Migräneprophylaxe oder sofern täglich angewendet
    - Eingriff/Intervention zur Migräneprophylaxe
    - Nervenblockade im Kopf und Hals

   Alle aufgeführten Arzneimittel sind als topische Darreichungsform oder als Augentropfen zugelassen. Andere Arzneimittel in den gleichen Klassen, die nicht in dieser Liste enthalten sind, sind zulässig.

   oder Gebrauch von nicht mehr als einem Migränearzneimittel (siehe oben „Erlaubte Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe“)

30 % der Patienten war es erlaubt folgende Arzneimittel einzunehmen:

- Beta-Blocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol
- Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen
- Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin
- Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat und Divalproat

oder Gebrauch von Arzneimitteln zur Therapie anderer Erkrankungen (z. b. Gebrauch von Propranolol für Hypertonie) mit stabiler Dosis für mindestens 2 Monate vor Beginn der 28-tägigen Run-in-Phase

e) Patient füllt das elektronische Kopfschmerz-Tagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 24 von 28 Tagen aus (~ 85 % Compliance).

Wichtigste Ausschlusskriterien der HALO (EM):

a) Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 4 Monaten vor Screening

b) Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Kodein) oder Barbiturate (einschließlich Butalbital/Aspirin/Koffein, Butalbital/Paracetamol/Koffein oder andere Kombinationen mit Butalbital) enthalten an mehr als 4 Tagen pro Monat für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen

c) Therapieversager (mangelnde Wirksamkeit), die zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf 2 oder mehr der folgenden Arzneimittelcluster zur Behandlung von EM in ausreichender therapeutischer Dosis und Verwendung für mindestens 3 Monate zeigten:

- Cluster A: Divalproex-Natrium und Natriumvalproat
- Cluster B: Flunarizin und Pizotifen
- Cluster C: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin
- Cluster D: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol

d) Der Patient hat in den 2 Monaten vor Screening einen Eingriff/eine Intervention (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) gegen Migräne.

Im Rahmen der HALO (EM)-Studie wurden nachfolgende Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt:

Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline (28-tägige Run-in-Phase)

Sekundäre Endpunkte (gegenüber Baseline):

- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten
- Mittlere Veränderung im MIDAS 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0)

Explorative Endpunkte (gegenüber Baseline):

- Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger und 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger und 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Topiramat anwendeten

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Clostridium botulinum Toxin Typ A anwendeten

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 2. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der letzten (3.) Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach jeder Fremanezumab-Anwendung

- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger, 75 %iger und 100 %iger Reduktion der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger und 75 %iger Reduktion der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Topiramat anwendeten

- Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Clostridium botulinum Toxin Typ A anwendeten

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Veränderung im MSQoL in den 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0)

- Mittlere Veränderung im EQ-5D-5L 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0)

- Mittlere Veränderung im PHQ-2 und PHQ-9 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0)

- Mittlere Veränderung im WPAI 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung in der PGIC Skala 4 Wochen nach der 1., 2. und 3. Fremanezumab-Anwendung

Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:

- Auftreten von UEs während der Studie

- Abnorme 12-Kanal-EKG-Messung

- Veränderung zu Baseline in den Vitalparametern (systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, Temperatur und Atemfrequenz)

- Veränderung zu Baseline in klinischen Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse)

- Abnorme körperliche Untersuchungen

- Abnormalitäten bzgl. der lokalen Verträglichkeit an der Injektionsstelle (Erythem, Verhärtung, Ekchymose) und Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle

- Suizidversuche oder Suizidgedanken gemessen anhand eC-SSRS

Biomarker-Endpunkte:

Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und Ansprechen der Kopfschmerzen, spezifische klinische Migränemerkmale und UEs gegenüber der Studienmedikation

Mittlere Veränderung zu Baseline im Vergleich zur Behandlung, Migränebeginn/-schwere, Ansprechen (Responder vs. Non-Responder)

Zusammenhang zwischen explorativen Biofluid-Biomarkern und der Fremanezumab-Konzentrationen

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der HALO (EM)-Studie umfasste Patienten mit EM. Die Operationalisierung der Endpunkte entsprechen dem deutschen Versorgungskontext.

Hinsichtlich der Verteilung demographischer Parameter können die Studien von Radtke et al. (2009) und Vetvik et al. (2017) herangezogen werden [73; 74]. Sie beschreiben, dass 2- bis 3-mal so häufig Frauen von Migräne betroffen sind bzw. 67 % der Patienten Frauen umfassen. Der Frauenanteil der HALO (EM)-Studie beträgt 85 %. Die Mehrzahl der Patienten (60 %) war zwischen 18 – 45 Jahre alt und spiegelt demnach sehr gut die Population von 20 – 50 Jahre alten Patienten mit der höchsten Prävalenz wider [9]. Die Patienten in der vorliegenden Studie waren zu 80 % kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext.

Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.1.3 FOCUS-Studie

Die FOCUS-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM oder EM, die zum Zeitpunkt des Screenings ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel in den letzten 10 Jahren zeigten. Ein Teil der Patienten zeigte auf 2 – 3 Klassen vorheriger prophylaktischer Behandlungen und zusätzlich Valproinsäure ein unzureichendes Ansprechen in den letzten 10 Jahren.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer 3-monatigen Behandlungs- und Open-label-Phase und einer anschließenden 6-monatigen Follow-up-Phase.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab mit Initialdosis 675 mg s.c. oder Initialdosis 225 mg s.c. und jeweils Erhaltungsdosis 225 mg (monatliche Dosierung) oder Gabe von 675 mg s.c. oder 225 mg s.c. und jeweils Placebo (vierteljährliche Dosierung) oder nur Placebo randomisiert (Abbildung 4-6). Die Open-label-Phase begann nach Woche 12. Der Follow-up begann nach der letzten Fremanezumab-Gabe in Woche 24 oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die gesamte Studiendauer betrug 50 Wochen.

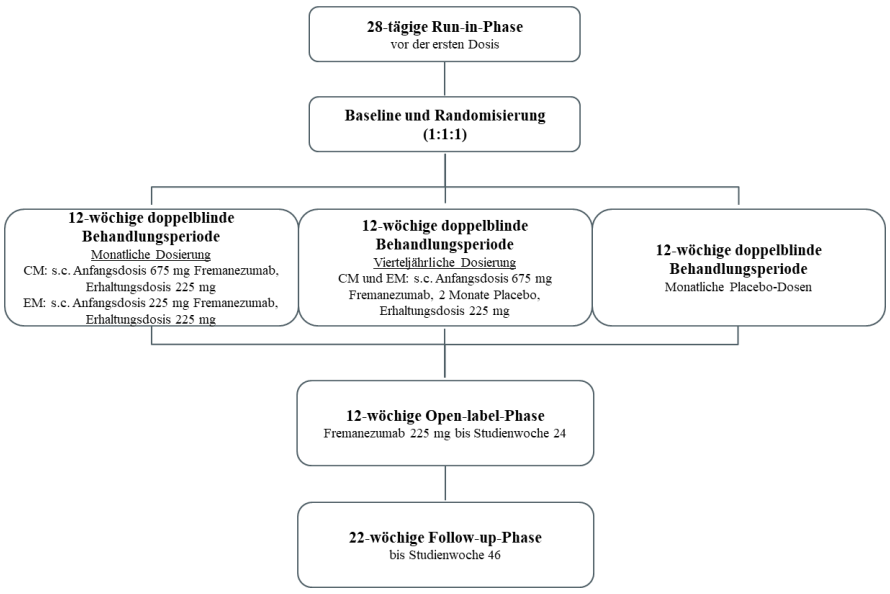


Abbildung 4-6: Studiendesign für CM- und EM-Patienten

Fremanezumab-Behandlung:

Patienten mit CM erhielten in der doppelblinden Behandlungsphase aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml initial eine s.c. Injektion von 3x1,5 ml (entspricht 675 mg) (Abbildung 4-7). Anschließend erfolgte die Gabe von 1,5 ml (entspricht 225 mg) alle 4 Wochen

für 2 Monate. Insgesamt erhielten die Patienten innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase 3 Dosen an Fremanezumab. Nach Beendigung der doppelblinden Behandlungsphase und mit Beginn der Open-label-Phase erhielten die Patienten alle 4 Wochen 225 mg s.c. Fremanezumab.

Patienten mit EM wurde in der doppelblinden Behandlungsphase initial s.c. 225 mg Fremanezumab injiziert (Abbildung 4-8). Anschließend erfolgte die Injektion von 225 mg alle 4 Wochen für 2 Monate. Nach Beendigung der doppelblinden Behandlungsphase und Beginn der Open-label-Phase erhielten die Patienten alle 4 Wochen 225 mg s.c. Fremanezumab.

Placebo-Behandlung:

Patienten unter Placebo erhielten unabhängig vom Migränetyp (CM oder EM) alle 4 Wochen eine s.c. Injektion mit Placebo. Insgesamt erhielten die Patienten innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase 2 bzw. 3 Dosen an Placebo (2 Dosen im Arm mit vierteljährlicher Fremanezumab-Dosierung, 3 Dosen im Placeboarm).

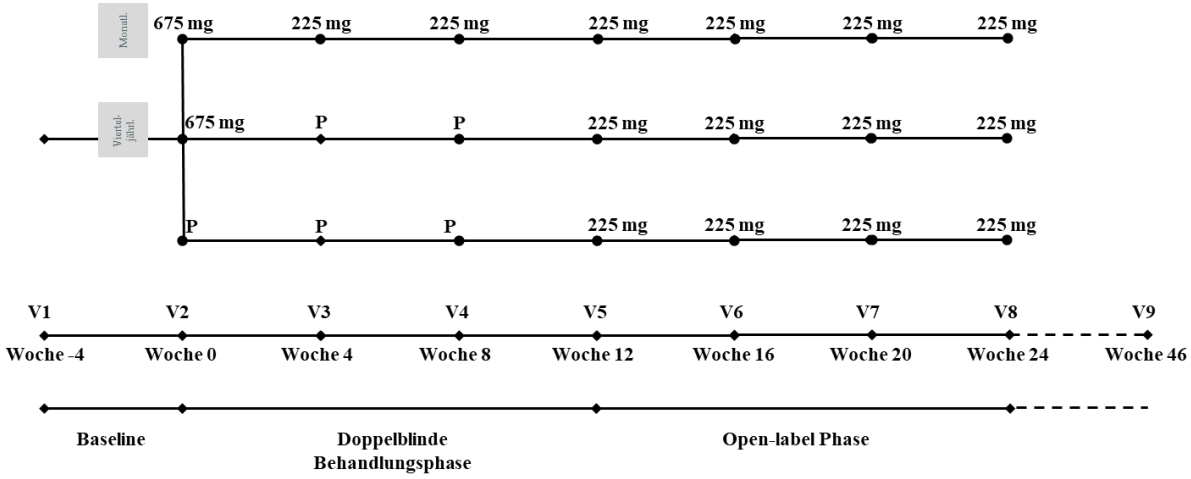


Abbildung 4-7: Dosierungsschema für CM-Patienten in der FOCUS-Studie
P = Placebo, V = Visit

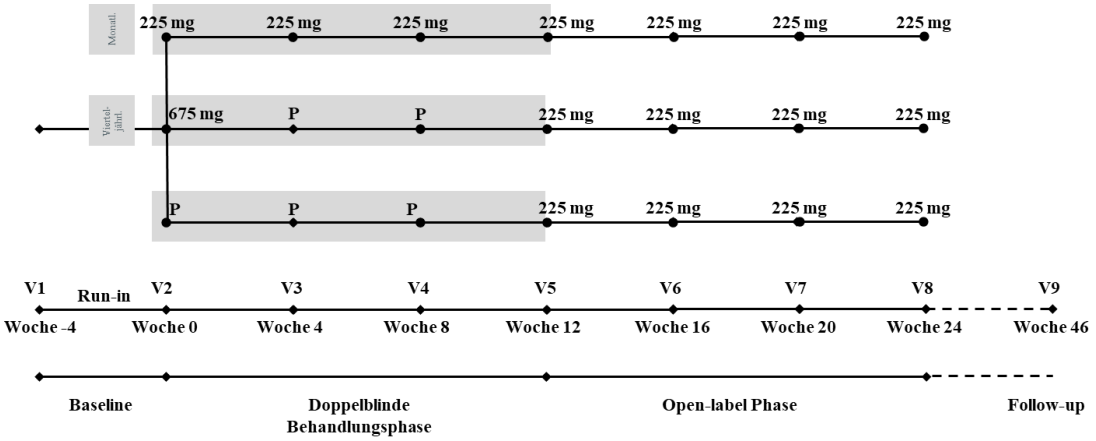


Abbildung 4-8: Dosierungsschema für EM-Patienten in der FOCUS-Studie
P = Placebo, V = Visit

Die in die FOCUS-Studie eingeschlossenen Patienten zeigten folgende Baseline-Charakteristika.

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen der FOCUS-Studie (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FOCUS	Placebo	Fremanezumab vierteljährlich	Fremanezumab monatlich	Fremanezumab total	Total	p-Wert
N	279	276	283	559	838	
Alter in Jahren						
n	279	276	283	559	838	0,524[a]
MW (SD)	46,8 (11,10)	45,8 (10,97)	45,9 (11,05)	45,9 (11,00)	46,2 (11,04)	
Median (Min; Max)	47,0 (18; 70)	47,0 (18; 71)	47,0 (19; 70)	47,0 (18; 71)	47,0 (18; 71)	
Altersgruppen, n (%)						
18 – 45 Jahre	121 (43)	125 (45)	128 (45)	253 (45)	374 (45)	0,931[b]
46 – 65 Jahre	149 (53)	144 (52)	149 (53)	293 (52)	442 (53)	
> 65 Jahre	9 (3)	7 (3)	6 (2)	13 (2)	22 (3)	
Altersgruppen, n (%)						
18 – 45 Jahre	121 (43)	125 (45)	128 (45)	253 (45)	374 (45)	0,874[b]
> 45 Jahre	158 (57)	151 (55)	155 (55)	306 (55)	464 (55)	
Geschlecht, n (%)						
Männlich	46 (16)	47 (17)	45 (16)	92 (16)	138 (16)	0,937[b]
Weiblich	233 (84)	229 (83)	238 (84)	467 (84)	700 (84)	
Rasse, n (%)						
Kaukasier	262 (94)	262 (95)	262 (93)	524 (94)	786 (94)	0,812[c]
Schwarze	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (1)	6 (1)	8 (< 1)	

FOCUS	Placebo	Fremanezumab vierteljährlich	Fremanezumab monatlich	Fremanezumab total	Total	p-Wert
Asiaten	1 (< 1)	0 (0)	3 (1)	3 (< 1)	4 (< 1)	
Amerik. Indianer o. Ureinwohner Alaskas	0 (0)	0 (0)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	
Ureinwohner Hawaiis o. Pazifik-Insulaner	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Andere	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)	4 (< 1)	
Nicht berichtet	13 (5)	10 (4)	12 (4)	22 (4)	35 (4)	
Ethnie, n (%)						
Nicht Hispanisch o. Latino	255 (91)	260 (94)	264 (93)	524 (94)	779 (93)	0,694[b]
Hispanisch o. Latino	11 (4)	6 (2)	7 (2)	13 (2)	24 (3)	
Nicht bekannt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Nicht berichtet	13 (5)	10 (4)	12 (4)	22 (4)	35 (4)	
Geographische Region, n (%)						
USA	40 (14)	39 (14)	41 (14)	80 (14)	120 (14)	0,993[b]
Europa	239 (86)	237 (86)	242 (86)	479 (86)	718 (86)	
Gewicht in kg						
MW (SD)	71,42 (13,740)	70,68 (13,436)	70,97 (13,690)	70,83 (13,554)	71,03 (13,611)	0,812[a]
Median (Min; Max)	70,0 (45,7; 130,0)	69,00 (47,0; 106,0)	67,60 (45,0; 107,5)	68,00 (45,0; 107,5)	68,65 (45,0; 130,0)	
Zeit seit der initialen Migränediagnose in Jahren						
n	279	275	283	558	837	0,975[a]
MW (SD)	24,3 (13,60)	24,3 (12,83)	24,0 (13,72)	24,2 (13,28)	24,2 (13,38)	
Median (Min; Max)	23,0 (2; 68)	25,0 (1; 61)	23,0 (1; 59)	24,0 (1; 61)	23,0 (1; 68)	
Migränetyp (gemäß Randomisierung), n (%)						
EM	112 (40)	107 (39)	110 (39)	217 (39)	329 (39)	
CM	167 (60)	169 (61)	173 (61)	342 (61)	509 (61)	
Migränetyp (gemäß CRF), n (%)						
EM	112 (40)	109 (39)	111 (39)	220 (39)	332 (40)	
CM	167 (60)	167 (61)	172 (61)	339 (61)	506 (60)	
Anzahl der Patienten mit Nicht-Ansprechen auf eine Migräneprophylaxe in den letzten 10 Jahren, n (%)						
Beta-Blocker	160 (57)	146 (53)	165 (58)	311 (56)	471 (56)	
Antikonvulsiva	186 (67)	213 (77)	216 (76)	429 (77)	615 (37)	
Trizyklische Antidepressiva	137 (49)	124 (45)	127 (45)	251 (45)	388 (46)	

FOCUS	Placebo	Fremanezumab vierteljährlich	Fremanezumab monatlich	Fremanezumab total	Total	p-Wert
Flunarizin	59 (21)	41 (15)	45 (16)	86 (15)	145 (17)	
Candesartan	51 (18)	53 (19)	46 (16)	99 (18)	150 (18)	
Clostridium botulinum Toxin Typ A	76 (27)	75 (27)	71 (25)	146 (26)	222 (26)	
Valproinsäure	83 (30)	86 (31)	92 (33)	178 (32)	261 (31)	
Nicht-Ansprechen auf 2 – 3 Klassen vorheriger prophylaktischer Behandlungen und zusätzlich auf Valproinsäure (gemäß Randomisierung), n (%)						
Ja	53 (19)	54 (20)	57 (20)	111 (20)	164 (20)	0,943[b]
Nein	226 (81)	222 (80)	226 (80)	448 (80)	674 (80)	
Nicht-Ansprechen auf 2 – 3 Klassen vorheriger prophylaktischer Behandlungen und zusätzlich auf Valproinsäure (gemäß CRF), n (%)						
Ja	54 (19)	50 (18)	60 (21)	110 (20)	164 (20)	0,651[b]
Nein	225 (81)	226 (82)	223 (79)	449 (80)	674 (80)	
Anwendung von Triptanen/Ergot-Derivaten in Baseline-Phase, n (%)						
Ja	238 (85)	235 (85)	245 (87)	480 (86)	718 (86)	0,869[b]
Nein	41 (15)	41 (15)	38 (13)	79 (14)	120 (14)	
Anzahl der Therapien mit Nicht-Ansprechen, n (%)						
2	142 (51)	140 (51)	133 (47)	273 (49)	415 (50)	0,711[b]
3	82 (29)	85 (31)	98 (35)	183 (33)	265 (32)	
4	54 (19)	49 (18)	50 (18)	99 (18)	153 (18)	
Anzahl der Migränetage						
n	279	275	283	558	837	0,8348[a]
MW (SD)	14,3 (6,12)	14,1 (5,61)	14,1 (5,58)	14,1 (5,59)	14,2 (5,77)	
Median (Min; Max)	13,5 (4; 28)	13,0 (4; 28)	13,0 (4; 28)	13,0 (4; 28)	13,1 (4; 28)	
Anzahl der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen						
n	279	275	283	558	837	0,7512[a]
MW (SD)	12,8 (5,92)	12,4 (5,84)	12,7 (5,82)	12,6 (5,82)	12,6 (5,85)	
Median (Min; Max)	12,0 (2; 28)	11,2 (0; 28)	12,0 (0; 28)	11,7 (0; 28)	11,7 (0; 28)	
Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat						
n	279	275	283	558	837	0,6672[a]
MW (SD)	14,5 (6,21)	14,0 (14,3)	14,3 (6,02)	14,2 (5,97)	14,3 (6,05)	
Median (Min; Max)	13,5 (2; 28)	13,0 (2; 28)	13,0 (0; 28)	13,0 (0; 28)	13,0 (0; 28)	
Anzahl der berichteten Kopfschmerztage durch den Patienten						
n	279	275	283	558	837	0,8116[a]
MW (SD)	16,7 (5,94)	16,4 (5,82)	16,6 (5,78)	16,5 (5,79)	16,6 (5,84)	

FOCUS	Placebo	Fremanezumab vierteljährlich	Fremanezumab monatlich	Fremanezumab total	Total	p-Wert
Median (Min; Max)	16,0 (6; 28)	16,0 (6; 28)	16,0 (6; 28)	16,0 (6; 28)	16,0 (6; 28)	
MAHMD						
n	279	275	283	558	837	0,4292[a]
MW (SD)	12,3 (6,27)	12,8 (6,23)	12,2 (5,95)	12,5 (6,09)	12,4 (6,15)	
Median (Min; Max)	11,6 (0; 28)	12,0 (0; 28)	12,0 (0; 28)	12,0 (0; 28)	11,8 (0; 28)	
Anzahl der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat (Triptane oder Ergotamine)						
n	279	275	283	558	837	0,5510[a]
MW (SD)	9,2 (6,74)	9,5 (6,82)	8,9 (6,31)	9,2 (6,57)	9,2 (6,62)	
Median (Min; Max)	8,4 (0; 28)	9,0 (0; 28)	9,0 (0; 28)	9,0 (0; 28)	9,0 (0; 28)	
Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere						
n	279	275	283	558	837	0,5803[a]
MW (SD)	115,7 (96,31)	107,9 (85,31)	113,1 (88,96)	110,5 (87,14)	112,3 (90,28)	
Median (Min; Max)	82,1 (12; 672)	83,0 (15; 672)	82,0 (12; 575)	82,0 (12; 672)	82,1 (12; 672)	
Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat						
n	279	274	283	557	836	0,4416[a]
MW (SD)	65,8 (70,08)	59,2 (54,74)	64,3 (65,20)	61,8 (60,28)	63,1 (63,71)	
Median (Min; Max)	45,2 (1; 672)	42,7 (2; 345)	43,0 (5; 388)	42,9 (2; 388)	43,0 (1; 672)	

[a] ANCOVA adjustiert für die Behandlung

[b] Pearson's Chi-square Test

[c] Fisher's exact Test

CM = chronische Migräne, CRF= Case Report Form, EM = episodische Migräne, MAHMD = monthly acute headache medication days, Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation

Quelle: Studienbericht [37]

Die demographischen Eigenschaften und Krankheitsmerkmale bei Studieneinschluss waren zwischen den Studienarmen ausgewogen und vergleichbar (Tabelle 4-51). Keiner der p-Werte zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Alter der Patienten lag im Median bei 47,0 Jahren (Min: 18, Max: 71), 84 % waren weiblich und 94 % weiß. Die Patienten waren im Median seit 23,0 Jahren (Min: 1; Max: 68) an Migräne erkrankt (Zeit seit der initialen Migränediagnose). Insgesamt 60 % der Studienteilnehmer litten an CM und 40 % an EM (gemäß CRF). Insgesamt 261 Patienten (31 %) wiesen ein Nicht-Ansprechen auf Valproinsäure auf. Die Hälfte der Patienten wies ein Nicht-Ansprechen auf zwei vorangegangene Migräneprophylaxetherapien auf. Die Patienten wiesen zu Baseline im Median 13,1 Migränetage (Min: 4; Max: 28) und 13,0 Kopfschmerztage (Min: 0; Max: 28) auf.

Die Selektion der mITTc erfolgte anhand einer vorangegangenen Valproinsäure-Anwendung oder -Unverträglichkeit oder -Kontraindikation. Die mITTc umfasst 261 Patienten.

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen der FOCUS-Studie (mITTc-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FOCUS	Placebo	Fremanezumab vierteljährlich	Fremanezumab monatlich	Fremanezumab total	Total	p-Wert
N	83	86	92	178	261	
Alter in Jahren						
n	83	86	92	178	261	0,8754[a]
MW (SD)	48 (10,8)	47,4 (11,74)	46,7 (10,67)	47,1 (11,17)	47,4 (11,04)	
Median (Min; Max)	48 (22; 68)	50 (18; 66)	48 (20; 70)	49 (18; 70)	49 (18; 70)	
Altersgruppen, n (%)						
18 – 45 Jahre	34 (41)	30 (35)	37 (40)	67 (38)	101 (39)	0,8961[b]
46 – 65 Jahre	46 (55)	53 (62)	53 (58)	106 (60)	152 (58)	
> 65 Jahre	3 (4)	3 (3)	2 (2)	5 (3)	8 (3)	
Altersgruppen, n (%)						
18 – 45 Jahre	34 (41)	30 (35)	37 (40)	67 (38)	101 (39)	0,7878[b]
> 45 Jahre	49 (59)	56 (65)	55 (60)	111 (62)	160 (61)	
Geschlecht, n (%)						
Männlich	13 (16)	17 (20)	18 (20)	35 (20)	48 (18)	0,2427[b]
Weiblich	70 (84)	69 (80)	74 (80)	143 (80)	213 (82)	
Rasse, n (%)						
Kaukasier	79 (95)	81 (94)	87 (95)	168 (94)	247 (95)	0,5126[b]
Schwarze	1 (1)	2 (2)	1 (1)	3 (2)	4 (2)	
Asiaten	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	
Amerik. Indianer o. Ureinwohner Alaskas	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Ureinwohner Hawaiis o. Pazifik-Insulaner	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Andere	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (1)	
Nicht berichtet	2 (2)	2 (2)	3 (3)	5 (3)	7 (3)	

FOCUS	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
Ethnie, n (%)						
Nicht Hispanisch o. Latino	79 (95)	83 (97)	88 (96)	171 (96)	250 (96)	0,6959[b]
Hispanisch o. Latino	2 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	4 (2)	
Nicht bekannt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Nicht berichtet	2 (2)	2 (2)	3 (3)	5 (3)	7 (3)	
Geographische Region, n (%)						
USA	8 (10)	11 (13)	12 (13)	23 (13)	31 (12)	0,4199[b]
Europa	75 (90)	75 (87)	80 (87)	155 (87)	230 (88)	
Gewicht in kg						
n	83	86	92	178	261	0,8222[a]
MW (SD)	71,6 (14,3)	70,4 (13,65)	69,7 (13,1)	70 (13,34)	70,5 (13,64)	
Median (Min; Max)	70,5 (48; 130)	70,2 (47; 105)	66,8 (45; 103)	67,8 (45; 105)	69 (45; 130)	
Zeit seit der initialen Migränediagnose in Jahren						
n	83	85	92	177	260	0,7654[a]
MW (SD)	24,6 (13,39)	25 (13,17)	24,9 (13,51)	25 (13,31)	24,8 (13,31)	
Median (Min; Max)	26 (3; 54)	25 (1; 53)	24 (1; 59)	25 (1; 59)	25 (1; 59)	
Migränetyp (gemäß Randomisierung), n (%)						
EM	36 (43)	38 (44)	32 (35)	70 (39)	106 (41)	**< 0,0001[b]**
CM	47 (57)	48 (56)	60 (65)	108 (61)	155 (59)	
Migränetyp (gemäß CRF), n (%)						
EM	37 (45)	39 (45)	33 (36)	72 (40)	109 (42)	**< 0,0001[b]**
CM	46 (55)	47 (55)	59 (64)	106 (60)	152 (58)	
Anzahl der Patienten mit Nicht-Ansprechen auf eine Migräneprophylaxe in den letzten 10 Jahren, n (%)						
Beta-Blocker	40 (48)	33 (38)	32 (35)	65 (37)	105 (40)	-
Anti-konvulsiva	53 (64)	71 (83)	75 (82)	146 (82)	199 (76)	
Trizyklische Antidepressiva	33 (40)	24 (28)	29 (32)	53 (30)	89 (34)	
Flunarizin	14 (17)	7 (8)	9 (10)	16 (9)	30 (11)	

FOCUS	**Placebo**	**Fremane-zumab viertel-jährlich**	**Fremane-zumab monatlich**	**Fremane-zumab total**	**Total**	**p-Wert**
Candesartan	11 (13)	12 (14)	12 (13)	24 (13)	35 (13)	
Clostridium botulinum Toxin Typ A	14 (17)	13 (15)	20 (22)	33 (19)	47 (18)	
Valproinsäure	83 (100)	86 (100)	92 (100)	178 (100)	261 (100)	
Nicht-Ansprechen auf 2 – 3 Klassen vorheriger prophylaktischer Behandlungen und zusätzlich auf Valproinsäure (gemäß Randomisierung), n (%)						
Ja Nein	47 (57) 36 (43)	49 (57) 37 (43)	55 (60) 37 (40)	104 (58) 74 (42)	151 (58) 110 (42)	0,7726[b]
Nicht-Ansprechen auf 2 – 3 Klassen vorheriger prophylaktischer Behandlungen und zusätzlich auf Valproinsäure (gemäß CRF), n (%)						
Ja Nein	54 (65) 29 (35)	50 (58) 36 (42)	60 (65) 32 (35)	110 (62) 68 (38)	164 (63) 97 (37)	0,1054[b]
Anwendung von Triptanen/Ergot-Derivaten in Baseline-Phase, n (%)						
Ja Nein	66 (80) 17 (20)	78 (91) 8 (9)	80 (87) 12 (13)	158 (89) 20 (11)	224 (86) 37 (14)	0,1701[b]
Anzahl der Therapien mit Nicht-Ansprechen, n (%)						
2 3 4	28 (34) 30 (36) 25 (30)	35 (41) 30 (35) 21 (24)	32 (35) 35 (38) 25 (27)	67 (38) 65 (37) 46 (26)	95 (36) 95 (36) 71 (27)	0,1132[b]
Anzahl der Migränetage						
n	83	85	92	177	260	**< 0,0001[a]**
MW (SD)	13,8 (5,88)	13,2 (6)	14,1 (5,79)	13,7 (5,89)	13,7 (5,88)	
Median (Min; Max)	12 (4; 28)	12 (4; 28)	13,3 (4; 28)	13 (4; 28)	13 (4; 28)	
Anzahl der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen						
n	83	85	92	177	260	**< 0,0001[a]**
MW (SD)	12,5 (5,74)	12,2 (6,13)	12,7 (6,22)	12,4 (6,17)	12,5 (6,02)	
Median (Min; Max)	11,6 (2; 28)	10,8 (1,9; 28)	11,9 (2; 28)	11 (1,9; 28)	11,1 (1,9; 28)	
Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat						
n	83	85	92	177	260	**< 0,0001[a]**
MW (SD)	14,3 (5,88)	13,2 (5,99)	14,7 (6,3)	14 (6,18)	14,1 (6,07)	
Median (Min; Max)	13,5 (4; 28)	11,7 (2; 28)	14 (2; 28)	12,6 (2; 28)	13 (2; 28)	

FOCUS	Placebo	Fremane-zumab viertel-jährlich	Fremane-zumab monatlich	Fremane-zumab total	Total	p-Wert
Anzahl der berichteten Kopfschmerztage durch den Patienten						
n	83	85	92	177	260	
MW (SD)	16,3 (5,66)	15,2 (5,73)	17 (5,92)	16,1 (5,88)	16,2 (5,8)	**< 0,0001[a]**
Median (Min; Max)	15,9 (6; 28)	15 (6; 28)	16,1 (6; 28)	16 (6; 28)	16 (6; 28)	
MAHMD						
n	83	85	92	177	260	
MW (SD)	12 (5,55)	12,8 (6,25)	12,3 (6,33)	12,5 (6,28)	12,4 (6,05)	**0,0001[a]**
Median (Min; Max)	11,8 (0; 28)	11 (0; 28)	12,1 (0; 28)	12 (0; 28)	11,9 (0; 28)	
Anzahl der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat (Triptane oder Ergotamine)						
n	83	85	92	177	260	
MW (SD)	8,9 (6,49)	9,8 (6,73)	8,9 (6,5)	9,4 (6,61)	9,2 (6,56)	**0,0395[a]**
Median (Min; Max)	9 (0; 26)	9 (0; 28)	9 (0; 28)	9 (0; 28)	9 (0; 28)	
Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere						
n	83	85	92	177	260	
MW (SD)	119,4 (104,02)	89,5 (61,58)	116 (85,03)	103,3 (75,67)	108,4 (85,87)	**< 0,0001[a]**
Median (Min; Max)	79 (24; 672)	72 (16; 328,8)	85 (12; 395)	77,2 (12; 395)	77,6 (12; 672)	
Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat						
n	83	85	92	177	260	
MW (SD)	72,2 (86,75)	52,7 (50,69)	65,3 (69,05)	59,2 (61,09)	63,4 (70,4)	**0,0009[a]**
Median (Min; Max)	49 (1; 672)	38,4 (3; 319,7)	43 (5; 388)	40,6 (3; 388)	42 (1; 672)	

[a] ANCOVA adjustiert für die Behandlung

[b] Pearson's Chi-square Test

CM = chronische Migräne, CRF= Case Report Form, EM = episodische Migräne, MAHMD = monthly acute headache medication days, Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Die demographischen Eigenschaften und Krankheitsmerkmale bei Studieneinschluss waren zwischen den Studienarmen weitestgehend vergleichbar (Tabelle 4-52). Das Alter der Patienten lag im Median bei 49,0 Jahren (Min: 18, Max: 70), 82 % waren weiblich und 95 % weiß. Die

Patienten waren im Median seit 25 Jahren (Min: 1; Max: 59) erkrankt (Zeit seit der initialen Migränediagnose). Insgesamt 42 % der Studienteilnehmer litten an EM und 58 % an CM (gemäß CRF). Die Patienten wiesen zu Baseline im Median 13,0 Migränetage (Min: 4; Max: 28) und 13,0 Kopfschmerztage (Min: 2; Max: 28) auf.

Beschreibung der Patientenpopulation

Die Hauptgründe für ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen und der damit verbundenen Eignung zum Einschluss der Patienten in die Studie FOCUS lag bei keiner klinisch bedeutsamen Verbesserung nach 3-monatiger Therapie mit stabiler Dosis (Beta-Blocker: 27 %, Topiramat: 43 %, Amitriptylin: 23 %, Flunarizin: 8 %, Candesartan: 10 %, Botox: 17 % und Valproinsäure 58 %) oder einer Unverträglichkeit aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) (Beta-Blocker: 10 %, Topiramat: 29 %, Amitriptylin: 10 %, Flunarizin: 3 %, Candesartan: 4 %, Botox: 0 % und Valproinsäure 26 %) (Tabelle 4-53). Eine Nichteignung/Kontraindikation lag im unteren einstelligen Bereich vor (Beta-Blocker: 2 %, Topiramat: 1 %, Amitriptylin: 0 %, Flunarizin: 0 %, Candesartan: 0 %, Botox: 1 % und Valproinsäure 7 %). Unter „andere Gründe“ fallen ebenfalls oben genannte Kategorien eines Therapieversagens, Unverträglichkeiten oder Nichteignung/Kontraindikation. Diese wurden aber lediglich in einem Freitextfeld innerhalb der case report form (CRF) angegeben und können somit nicht selektiert werden und fallen unter die Kategorie „Andere“.

Der überwiegende Teil der Patienten zeigte ein Versagen auf mindestens 3 Therapie in der Vergangenheit (66 %, 65 % und 59 % der Patienten unter Placebo, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung Fremanezumab) (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-53: Versagen auf vorherige Therapien innerhalb der mITTc der FOCUS-Studie

Gründe für Nichtansprechen in mITTc [n (%)][1]	**Behandlungsarm**	**Wirkstoffklasse**						
		Beta-Blocker	**Topiramat**	**Amitriptylin**	**Flunarizin**	**Candesartan**	**Botox**	**Valproinsäure**
Keine klinisch bedeutsame Verbesserung nach 3-monatiger Therapie mit stabiler Dosis (Therapieversagen)	Placebo	29 (35)	27 (33)	23 (28)	8 (10)	8 (10)	13 (16)	45 (54)
	Vierteljährlich	18 (21)	36 (42)	17 (20)	6 (7)	9 (10)	11 (13)	49 (57)
	Monatlich	23 (25)	48 (52)	20 (22)	8 (9)	10 (11)	20 (22)	58 (63)
	Total	70 (27)	111 (43)	60 (23)	22 (8)	27 (10)	44 (17)	152 (58)
Unverträglichkeit (UE)	Placebo	9 (11)	20 (24)	10 (12)	7 (8)	3 (4)	0 (0)	26 (31)
	Vierteljährlich	10 (12)	32 (37)	6 (7)	1 (1)	4 (5)	0 (0)	18 (21)
	Monatlich	6 (7)	24 (26)	10 (11)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	24 (26)
	Total	25 (10)	76 (29)	26 (10)	9 (3)	10 (4)	1 (0)	68 (26)
Nichteignung/ Kontraindikation	Placebo	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (5)
	Vierteljährlich	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	12 (14)
	Monatlich	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	Total	5 (2)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	19 (7)
Andere	Placebo	2 (2)	9 (11)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	6 (7)
	Vierteljährlich	4 (5)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	6 (7)
	Monatlich	4 (4)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (4)
	Total	10 (4)	16 (6)	5 (2)	1 (0)	0 (0)	7 (3)	16 (6)

Gründe für Nichtansprechen in mITTc [n (%)][1]	Behandlungsarm	Wirkstoffklasse						
		Beta-Blocker	Topiramat	Amitriptylin	Flunarizin	Candesartan	Botox	Valproinsäure
Nichtansprechen liegt mehr als 10 Jahre zurück	Placebo	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2 (2)
	Vierteljährlich	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4 (5)
	Monatlich	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	5 (5)
	Total	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	11 (4)
Summe	Placebo	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	83 (100)
	Vierteljährlich	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	89 (103)
	Monatlich	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	94 (102)
	Total	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	266 (102)

[1] Gezählt werden Patienten, nicht Fälle. Trotzdem sind Mehrfachnennungen möglich: ein Patient nahm das Medikament mehrmals ein und brach die Therapie aus unterschiedlichen Gründen ab.
n/a = not applicable/nicht berichtet

Tabelle 4-54: Anzahl der Patienten mit einem Nichtansprechen auf ≥ 2, 3 und 4 Wirkstoffklassen inklusive Valproinsäure innerhalb der mITTc der FOCUS-Studie

Anzahl der Therapieversagen mITTc [n (%)]	Behandlungsarm	≥ 2 Therapien inkl. Valproat	≥ 3 Therapien inkl. Valproat	≥ 4 Therapien inkl. Valproat
	Placebo	83 (100)	55 (66)	25 (30)
	Monatlich	86 (100)	51 (59)	21 (24)
	Vierteljährlich	92 (100)	60 (65)	25 (27)

mITTc = modified intention-to-treat, n = Anzahl der Patienten in mITTc
Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Nachfolgend findet sich eine Auflistung der wichtigsten Einschlusskriterien der FOCUS-Studie:

a) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren

b) Vorliegen der Diagnose Migräne, im Alter von ≤ 50 Jahren

c) Der Patient weist eine Migräne gemäß der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3 Kriterien [40]) auf oder eine klinische Beurteilung lässt eine Migräne-Diagnose vermuten (nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose) für ≥ 12 Monate vor dem Screening.

d) Erfüllung der folgenden CM- oder EM-Kriterien während der 28-tägigen Run-in-Phase:

Patienten mit CM

- Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen.
- Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 8 Tagen:
    - ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1)
    - ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2)
    - Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist)
    - in der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln

Patienten mit EM

- Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 6 und < 15 Tagen
- Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 4 Tagen:
    - ICHD-3 Kriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1)
    - ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2)
    - Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist)
    - in der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln

ICHD-3 Diagnostische Kriterien [40]:

Migräne ohne Aura

a. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen

b. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten

c. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:

- einseitige Lokalisation
- pulsierender Charakter
- mittlere oder starke Schmerzintensität
- Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung

d. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens ein Symptom:

- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Photophobie oder Phonophobie

e. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose

Migräne mit Aura

a. Mindestens zwei Attacken, die das Kriterium B und C erfüllen

b. Ein oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen Aurasymptome:

- visuell
- sensorisch
- Sprechen und/oder Sprache
- motorisch
- Hirnstamm
- retinal

c. Mindestens zwei der folgenden vier Merkmale sind erfüllt:

- wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg und/oder zwei oder mehr Symptome treten nacheinander auf
- jedes Aurasymptom hält 5 bis 60 Minuten an
- mindestens ein Aurasymptom ist einseitig
- die Aura wird von Kopfschmerz begleitet oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten

d. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose und eine vorübergehende ischämische Attacke wurde ausgeschlossen

e) Dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel in den letzten 10 Jahren (dokumentiert in der Krankenakte oder durch Bestätigung des behandelnden Arztes) zum Zeitpunkt des Screenings

Ein unzureichendes Ansprechen auf prophylaktische Migränearzneimittel (einschließlich Valproinsäure) ist definiert als:

- keine klinisch bedeutsame Verbesserung nach Ermessen des behandelnden Arztes nach mindestens 3-monatiger Therapie mit stabiler Dosis gemäß geltenden Landesrichtlinien zur Migräneprophylaxe
- oder bei Behandlungsabbruch aufgrund UE
- oder wenn die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung des Patienten ist

Die 3-Monatsfrist gilt nicht, wenn das Arzneimittel nicht verträglich oder kontraindiziert ist. Sofern Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botox) als vorherige prophylaktische Medikation eingesetzt wurde, müssen mindestens 2 Injektionen verabreicht und 3 Monate seit der letzten Injektion vor dem Screening vergangen sein.

Folgende Arzneimittel sind für andere Indikationen für die Dauer der Studie nicht zulässig:

- Beta-Blocker: Propranolol, Metoprolol, Atenolol und Bisoprolol
- Antikonvulsiva: Topiramat
- Trizyklische Antidepressiva: Amitriptylin
- Kalziumkanalblocker: Flunarizin
- Angiotensin-II-Rezeptorantagonist: Candesartan (nicht in Deutschland zugelassen)
- Clostridium botulinum Toxin Typ A
- Valproinsäure

Alle aufgeführten Arzneimittel sind als topische Darreichungsform oder als Augentropfen zugelassen.

Andere Arzneimittel in den gleichen Klassen, die nicht in dieser Liste enthalten sind, sind zulässig.

Eine Dokumentation ist ausreichend, wenn folgende Angaben vorhanden sind:

- Krankenakte mit Medikamentennamen, Behandlungsdauer, Dosis und Gründen für die Beendigung/das Absetzen

- oder wenn der Prüfarzt ebenfalls der behandelnde Arzt ist, kann der Prüfarzt eine datierte und unterschriebene schriftliche Bestätigung mit den obigen Angaben abgeben
- oder wenn der Prüfarzt nicht der behandelnde Arzt ist, kann der Prüfarzt ein Interview mit dem behandelnden Arzt führen, um die oben genannten Informationen zu bestätigen und das Interview mit Datum und Unterschrift dokumentieren

f) Einverständnis des Patienten, keine Migräneprophylaxe während der Run-in-, der doppelblinden Behandlungsphase sowie der Open-label-Phase zu initiieren. Zum Zeitpunkt des Screenings müssen mindestens 5 Halbwertszeiten der vorherigen Migränemedikation verstrichen sein.

g) Weitere verschreibungspflichtige Arzneimittel müssen zum Zeitpunkt des Screenings mindestens für 2 Monate stabil dosiert sein und während der doppelblinden Behandlungsphase unverändert bleiben.

h) Patient füllt das elektronische Kopfschmerz-Tagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 24 Tagen aus (~ 85 % Compliance).

Die wichtigsten Ausschlusskriterien der FOCUS-Studie sind im Folgenden aufgeführt.

a) Einnahme von Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe (unabhängig von der medizinischen Indikation) seit mehr als 5 Tage zum Zeitpunkt des Screenings und der Wunsch, diese Medikation fortzuführen

b) Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 3 Monaten vor Screening

c) Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Kodein) oder Barbiturate [einschließlich Butalbital/Aspirin/Koffein (Fiorinal®, Actavis plc)], Butalbital/Paracetamol/Koffein (Fioricet®, Cardinal Health) oder andere Kombinationen mit Butalbital enthalten an mehr als 4 Tagen innerhalb der Screeningphase für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen

d) Patient hat in den 2 Monaten vor Screening einen Eingriff/eine Intervention (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) gegen Migräne erhalten.

e) Einnahme von Triptanen/Ergot-Derivaten als Migräneprophylaxe

f) Nahezu tägliche Anwendung von NSAIDs als Migräneprophylaxe. Hinweis: Niedrig dosiertes Aspirin (z. B. 81 mg) zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist erlaubt

g) Der Patient leidet an mehr als 80 % des Tages (Wachphase) ununterbrochen an Kopfschmerzen und hat weniger als 4 Tage pro Monat keine Kopfschmerzen. Tägliche Kopfschmerzen sind akzeptabel, sofern der Patient diese an 80 % oder weniger des Tages (Wachphase) verspürt.

Im Rahmen der FOCUS-Studie wurden nachfolgende Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt:

Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline

Baseline-Definition: Ist die Run-in-Phase größer oder kleiner als 28 Tage, wurden die Baselinewerte für die Berechnung der monatlichen Veränderung der Wirksamkeitsvariablen auf 28 Tage normalisiert. Baselinewerte für die Berechnung der wöchentlichen Veränderung der Wirksamkeitsvariablen wurden auf 7 Tage normalisiert.

Sekundäre Endpunkte (gegenüber Baseline):

- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:

- Auftreten von UEs während der Studie

- Klinische Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse)
- Messung der Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, orale Temperatur, Pulsfrequenz) bei jedem Besuch. Hinweis: Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz werden bei Verdacht einer Anaphylaxie und schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gemessen.
- 12-Kanal-EKG-Messung
- Gebrauch von Begleitmedikation gegen UEs während der Studie
- Anteil (%) der Patienten, die aufgrund von UEs die Studie nicht beenden
- Klinisch signifikante Veränderungen in Bezug auf körperliche Untersuchungen, einschließlich dem Körpergewicht
- Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie
- Suizidversuche oder Suizidgedanken gemessen anhand eC-SSRS

Explorative Endpunkte innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase:

- Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) für mindestens einen Monat in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Topiramat angesprochen haben

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Clostridium botulinum Toxin Typ A angesprochen haben

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Valproinsäure angesprochen haben

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränemedikationen und Valproinsäure angesprochen haben

- Subgruppe der Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränemedikationen und Valproinsäure angesprochen haben: Anteil dieser Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

Bei folgenden Endpunkten entspricht Baseline Tag 0:

- Mittlere Veränderung im HIT-6 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung im MIDAS Fragebogen 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung im MSQoL 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung im EQ-5D-5L 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung im PHQ-2 und PHQ-9 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung im WPAI 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung in der PGIC Skala 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung

Explorative Endpunkte innerhalb der Open-label-Phase (Baseline innerhalb der 28-tägigen Run-in-Phase):

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) für mindestens einen Monat in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung
- Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung
- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Topiramat angesprochen haben

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Clostridium botulinum Toxin Typ A angesprochen haben

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Migränetagen in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Valproinsäure angesprochen haben

- Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die kein Ansprechen auf 2 – 3 prophylaktische Medikationen und Valproinsäure in der Vergangenheit zeigten

- Subgruppe der Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränemedikationen und Valproinsäure angesprochen haben: Anteil dieser Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung

Bei folgenden Endpunkte entspricht Baseline Tag 0:

- Mittlere Veränderung im HIT-6 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung im MIDAS 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung im MSQoL 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung EQ-5D-5L 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung im PHQ-2 und PHQ-9 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung im WPAI 4 nach der 6. Fremanezumab-Anwendung

- Mittlere Veränderung in der PGIC Skala 4 nach der 6. Fremanezumab-Anwendung

Explorative Endpunkte innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase und Open-label-Phase:

- Immunogenität von Fremanezumab und die Auswirkung von ADA
- Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen (einschließlich jene auf CGRP-Rezeptor-Ligand-Komplexen, auf Migräne-assoziierten Suszeptibilitäts-Genen, und bisher unentdeckten Loci) vs. Migränebeginn/-schwere, arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse und der Wirksamkeit von Fremanezumab
- Zusammenhang zwischen exploratorischen Biofluid Biomarkern vs. Fremanezumab-Konzentrationen, unerwünschten Ereignissen und der Wirksamkeit von Fremanezumab

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der FOCUS-Studie umfasste Patienten mit CM oder EM. Die Operationalisierung der Endpunkte entspricht dem deutschen Versorgungskontext.

Hinsichtlich der Verteilung demographischer Parameter können die Studien von Radtke et al. (2009) und Vetvik et al. (2017) herangezogen werden [73; 74]. Sie beschreiben, dass 2- bis 3-mal so häufig Frauen von Migräne betroffen sind bzw. 67 % der Patienten Frauen umfassen. Der Frauenanteil der FOCUS-Studie beträgt 84 %. Die Mehrzahl der Patienten (86 %) wurde in Europa eingeschlossen und war zu 94 % kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext.

Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.1.4 TEV48125-CNS-30051-Studie

Die Studie TEV48125-CNS-30051 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen langfristigen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM oder EM aus den Studien HALO (CM) und HALO (EM). Ein Teil der Patienten (ca. 300) wurde neu in die Studie randomisiert. Diese durften bis zu zwei Begleitmedikationen für Migräne während der Studie beibehalten, vorausgesetzt, es bestand eine stabile Dosierung für mindestens zwei aufeinanderfolgende Monate zu Studienbeginn.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer 12-monatigen Behandlungs- und Open-label-Phase und einer anschließenden 6,5-monatigen Follow-up-Phase.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab mit Initialdosis 675 mg s.c. oder Initialdosis 225 mg s.c. und jeweils Erhaltungsdosis 225 mg s.c. (monatliche Dosierung) oder Gabe von 675 mg s.c. (vierteljährliche Dosierung) randomisiert (Abbildung 4-9). Der Follow-up begann nach der letzten Fremanezumab-Gabe und dauerte 6,5 Monate. Die gesamte Studiendauer betrug 19 Monate.

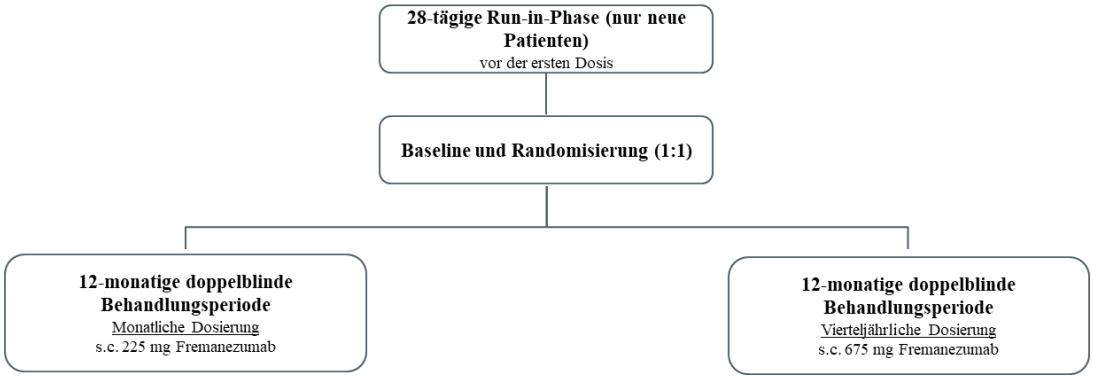


Abbildung 4-9: Studiendesign für CM- und EM-Patienten in Studie TEV48125-CNS-30051

Patienten mit CM erhielten im Arm der monatlichen Dosierung aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml initial eine s.c. Injektion von 3x1,5 ml (entspricht 675 mg) (Abbildung 4-10). Anschließend erfolgte die Gabe von 11 Dosen à 1,5 ml (entspricht 225 mg) alle 4 Wochen. Patienten in der Gruppe mit vierteljährlicher Dosierung erhielten alle 3 Monate eine Injektion von 3x1,5 ml (entspricht 675 mg). In den beiden Monaten zwischen jeder vierteljährlichen Injektion erhielten die Patienten eine Placebo-Injektion. Insgesamt erhielten die Patienten demnach 4 Injektion à 675 mg.

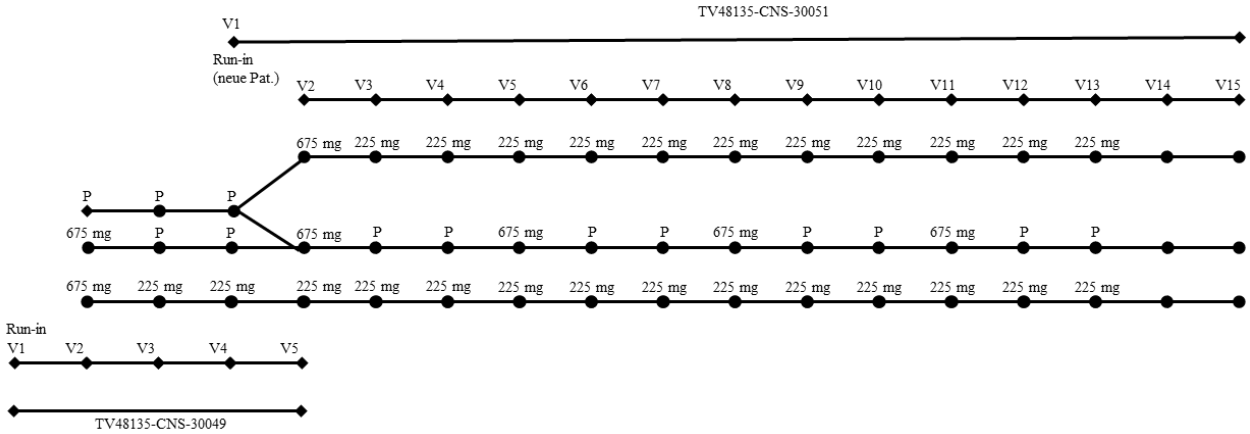


Abbildung 4-10: Dosierungsschema für CM-Patienten in der Studie TEV48125-CNS-30051
P = Placebo, V = Visit

Patienten mit EM erhielten im Arm der monatlichen Dosierung aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml initial eine s.c. Injektion von 1,5 ml (entspricht 225 mg) (Abbildung 4-11). Anschließend erfolgte die Gabe von 11 Dosen à 1,5 ml (entspricht 225 mg) alle 4 Wochen. Patienten in der Gruppe mit vierteljährlicher Dosierung erhielten alle 3 Monate eine Injektion von 3x1,5 ml (entspricht 675 mg). In den beiden Monaten zwischen jeder vierteljährlichen Injektion erhielten die Patienten eine Placebo-Injektion. Insgesamt erhielten die Patienten demnach 4 Injektion à 675 mg.

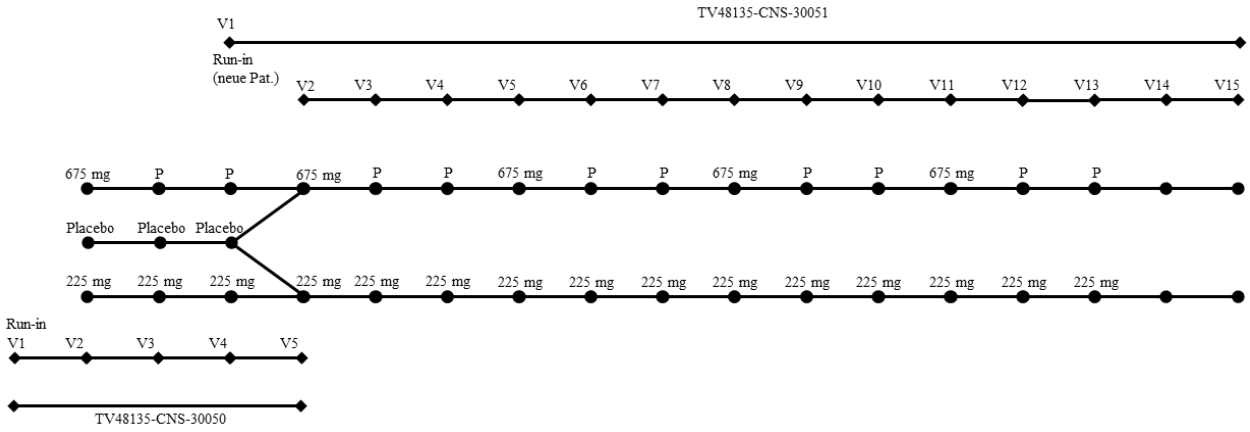


Abbildung 4-11: Dosierungsschema für EM-Patienten in der Studie TEV48125-CNS-30051
P = Placebo, V = Visit

Die in die Studie TEV48125-CNS-30051 eingeschlossenen Patienten zeigten folgende Baseline-Charakteristika (Tabelle 4-55).

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie TEV48125-CNS-30051: Patienten mit chronischer Migräne – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Fremanezumab 225 mg mtl.			**Fremanezumab 675 mg vj.**			**Total**
	Neue Pat./Placebo rollover	**Rollover aktive Behandl.**	**Gesamt**	**Neue Pat./Placebo rollover**	**Rollover aktive Behandl.**	**Gesamt**	
N	251	308	559	244	307	551	1110
Alter in Jahren							
n	251	308	559	244	307	551	1110
MW (SD)	43,7 (11,91)	41,7 (11,70)	42,6 (11,83)	43,8 (11,73)	43,6 (12,22)	43,7 (11,99)	43,1 (11,92)
Median (Min; Max)	44,0 (19; 71)	42,0 (19; 71)	43,0 (19; 71)	45,0 (18; 67)	44,0 (19; 71)	44,0 (18; 71)	43,0 (18; 71)
Geschlecht, n (%)							
Männlich	28 (11)	37 (12)	65 (12)	28 (11)	39 (13)	67 (12)	132 (12)
Weiblich	223 (89)	271 (88)	494 (88)	216 (89)	268 (87)	484 (88)	978 (88)
Rasse, n (%)							
Kaukasier	213 (85)	242 (79)	455 (81)	205 (84)	238 (78)	443 (80)	898 (81)
Schwarze	16 (6)	27 (9)	43 (8)	16 (7)	24 (8)	40 (7)	83 (7)
Asiaten	18 (7)	38 (12)	56 (10)	23 (9)	39 (13)	62 (11)	118 (11)
Amerik. Indianer o. Ureinwohner Alaskas	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
Ureinwohner Hawaiis o. Pazifik-Insulaner	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
Andere	3 (1)	0	3 (< 1)	0	2 (< 1)	2 (< 1)	5 (< 1)
Ethnie, n (%)							
Nicht Hispanisch o. Latino	232 (92)	283 (92)	515 (92)	225 (92)	290 (94)	515 (93)	1030 (93)
Hispanisch o. Latino	17 (7)	25 (8)	42 (8)	19 (8)	15 (5)	34 (6)	76 (7)

	Fremanezumab 225 mg mtl.			Fremanezumab 675 mg vj.			Total
	Neue Pat./Placebo rollover	Rollover aktive Behandl.	Gesamt	Neue Pat./Placebo rollover	Rollover aktive Behandl.	Gesamt	
N	251	308	559	244	307	551	1110
Nicht bekannt	0	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Nicht berichtet	2 (< 1)	0	2 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
Gewicht in kg							
n	251	306	557	244	307	551	1108
MW (SD)	72,3 (15,39)	72,6 (16,57)	72,5 (16,03)	71,9 (15,73)	72,4 (15,47)	72,2 (15,58)	72,3 (15,80)
Median (Min; Max)	71,3 (45; 115)	69,4 (44; 119)	70,5 (44; 119)	68,7 (46; 116)	70,8 (45; 116)	69,8 (45; 116)	70,3 (44; 119)
Anwendung einer Akutmedikation, n (%)							
Ja	234 (93)	294 (95)	528 (94)	234 (96)	294 (96)	528 (96)	1056 (95)
Nein	17 (7)	14 (5)	31 (6)	10 (4)	13 (4)	23 (4)	54 (5)

Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation

Quelle: Studienbericht [23]

Tabelle 4-56: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie TEV48125-CNS-30051: Patienten mit episodischer Migräne – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Fremanezumab 225 mg mtl.			Fremanezumab 675 mg vj.			Total
	Neue Pat./Placebo rollover	Rollover aktive Behandl.	Gesamt	Neue Pat./Placebo rollover	Rollover aktive Behandl.	Gesamt	
N	168	218	386	176	218	394	780
Alter in Jahren							
n	168	218	386	176	218	394	780
MW (SD)	44,7 (12,38)	44,7 (12,15)	44,7 (12,23)	44,3 (11,73)	42,6 (11,00)	43,3 (11,34)	44,0 (11,81)
Median (Min; Max)	45,5 (18; 71)	46,0 (20; 71)	46,0 (18; 71)	44,5 (21; 68)	44,0 (20; 70)	44,0 (20; 70)	45,0 (18; 71)
Geschlecht, n (%)							
Männlich	26 (15)	35 (16)	61 (16)	23 (13)	29 (13)	52 (13)	113 (14)
Weiblich	142 (85)	183 (84)	325 (84)	153 (87)	189 (87)	342 (87)	667 (86)
Rasse, n (%)							
Kaukasier	138 (82)	182 (83)	320 (83)	138 (78)	174 (80)	312 (79)	632 (81)
Schwarze	16 (10)	11 (5)	27 (7)	22 (13)	16 (7)	38 (10)	65 (8)
Asiaten	11 (7)	24 (11)	35 (9)	13 (7)	25 (11)	38 (10)	73 (9)
Amerik. Indianer o. Ureinwohner Alaskas	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (< 1)
Ureinwohner Hawaiis o. Pazifik-Insulaner	0	0	0	0	0	0	0
Andere	2 (1)	0	2 (< 1)	3 (2)	2 (< 1)	5 (1)	7 (< 1)
Ethnie, n (%)							
Nicht Hispanisch o. Latino	155 (92)	198 (91)	353 (91)	161 (91)	194 (89)	355 (90)	708 (91)
Hispanisch o. Latino	12 (7)	20 (9)	32 (8)	15 (9)	23 (11)	38 (10)	70 (9)
Nicht bekannt	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
Nicht berichtet	0	0	0	0	0	0	0

	Fremanezumab 225 mg mtl.			Fremanezumab 675 mg vj.			Total
	Neue Pat./Placebo rollover	Rollover aktive Behandl.	Gesamt	Neue Pat./Placebo rollover	Rollover aktive Behandl.	Gesamt	
N	168	218	386	176	218	394	780
Gewicht in kg							
n	168	218	386	176	218	394	780
MW (SD)	74,8 (16,64)	70,6 (14,94)	72,4 (15,82)	75,2 (15,79)	73,4 (15,66)	74,2 (15,72)	73,3 (15,79)
Median (Min; Max)	73,0 (45; 117)	69,0 (45; 111)	70,4 (45; 117)	73,9 (45; 115)	71,6 (45; 120)	72,4 (45; 120)	71,5 (45; 120)
Anwendung einer Akutmedikation, n (%)							
Ja	158 (94)	211 (97)	369 (96)	171 (97)	211 (97)	382 (97)	751 (96)
Nein	10 (6)	7 (3)	17 (4)	5 (3)	7 (3)	12 (3)	29 (4)

Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation

Quelle: Studienbericht [23]

Die demographischen Eigenschaften und Krankheitsmerkmale bei Studieneinschluss waren zwischen den Studienarmen ausgewogen und vergleichbar (Tabelle 4-55 und Tabelle 4-56). Das Alter der Patienten mit CM lag im Median bei 43,0 Jahren (Min: 18; Max: 71), 88 % waren weiblich und 81 % weiß. Insgesamt 95 % der Studienteilnehmer nahm eine Akutmedikation gegen Kopfschmerzen ein.
Das Alter der Patienten mit EM lag im Median bei 45,0 Jahren (Min: 18; Max: 71), 86 % waren weiblich und 81 % weiß. Insgesamt 96 % der Studienteilnehmer nahm eine Akutmedikation gegen Kopfschmerzen ein.

Nachfolgend findet sich eine Auflistung der Einschlusskriterien der Studie TEV48125-CNS-30051:

Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien:

a) Schriftliche Einverständniserklärung

b) Teilnahme an den pivotalen Wirksamkeitsstudien ohne größere Protokollverletzungen

c) Einnahme von Begleitmedikation, die bereits in den pivotalen Studien eingenommen wurde, war erlaubt

d) Der Patient muss gewillt und in der Lage sein, die Anforderungen innerhalb der Studie zu verstehen und umzusetzen sowie während der Studiendauer am jeweiligen Studienzentrum in Behandlung zu bleiben und die Follow-up-Untersuchungen wahrzunehmen.

Neue Patienten (nicht aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien, wichtigste Einschlusskriterien):

a) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren mit Vorliegen der Diagnose Migräne im Alter von ≤ 50 Jahren

b) Schriftliche Einverständniserklärung

c) Der Patient weist eine Migräne gemäß der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3) [40]] auf oder eine klinische Beurteilung lässt eine Migräne-Diagnose vermuten (nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose) für ≥ 12 Monate vor dem Screening.

d) Erfüllung der folgenden CM-Kriterien während der 28-tägigen Run-in-Phase:

Patienten mit CM

- Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen

- Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 8 Tagen:

- ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1)
- ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2)
- Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist)
- In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln.

Patienten mit EM

- Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 4 und ≤ 14 Tagen
- Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 4 Tagen:
  - ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1)
  - ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2)
  - Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist)
  - In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln.

e) Kein Gebrauch von prophylaktischen Migränearzneimitteln (d. h. mindestens 5 Halbwertszeiten)

   oder Gebrauch von nicht mehr als einem Migränearzneimittel (siehe oben „Erlaubte Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe“)

   oder Gebrauch von Arzneimitteln zur Therapie anderer Erkrankungen (z. B. Gebrauch von Propranolol für Hypertonie) mit stabiler Dosis für mindestens 2 Monate vor Beginn der 28-tägigen Run-in-Phase.

f) Patient füllt das elektronische Kopfschmerz-Tagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 24 von 28 Tagen aus (~ 85 % Compliance).

Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien, die lediglich für die ADA-Analyse teilnahmen:

a) Schriftliche Einverständniserklärung

Die wichtigsten Ausschlusskriterien der Studie TEV48125-CNS-30051 sind im Folgenden aufgeführt.

a) Compliance von weniger als 75 % bei den Einträgen im elektronischen Kopfschmerztagebuch im letzten Monat der doppelblinden Phase der pivotalen Wirksamkeitsstudien

Im Rahmen der Studie TEV48125-CNS-30051 wurden nachfolgende Endpunkte erhoben:

Kein primärer oder sekundärer Endpunkt wurde definiert.:

Explorative Endpunkte:

- Mittlere Veränderung der MMD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 gegenüber Baseline (28-tägige Run-in-Phase)
- Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 gegenüber Baseline
- Mittlere Veränderung der MMD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 gegenüber Baseline bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten
- Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 gegenüber Baseline bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten
- Mittlere Veränderung der MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline bei neuen Patienten und Patienten, die aus den Placeboarmen der pivotalen Studie stammen
- Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline bei neuen Patienten und Patienten, die aus den Placeboarmen der pivotalen Studie stammen
- Mittlere Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 gegenüber Baseline
- Mittlere Veränderung der MAHMD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 gegenüber Baseline
- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger, 75 %iger und 100 %iger Reduktion der MHD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13
- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger, 75 %iger und 100 %iger Reduktion der MHD in den 4 Wochen nach Besuch 4 und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 4 Wochen nach Besuch 7 und 13

- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger, 75 %iger und 100 %iger Reduktion der MMD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13

- Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger, 75 %iger und 100 %iger Reduktion der MMD in den 4 Wochen nach Besuch 4 und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 4 Wochen nach Besuch 7 und 13

- Anteil der Patienten, die die prophylaktische Migränebegleitmedikation während der Behandlungsphase beendeten

- Mittlere Veränderung im HIT-6 bei Besuch 8 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0)

- Mittlere Veränderung im MIDAS bei Besuch 8 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0)

- Mittlere Veränderung im MSQoL bei Besuch 8 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0)

- Mittlere Veränderung im EQ-5D-5L bei Besuch 8 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0)

- Mittlere Veränderung im PGIC bei Besuch 3, 5, 8, 11 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0).

- Mittlere Veränderung im PHQ-2 und PHQ-9 bei Besuch 8 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0)

- Mittlere Veränderung im WPAI bei Besuch 8 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0)

Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:

- Auftreten von UEs während der Studie

- Abnorme 12-Kanal-EKG-Messung

- Veränderung zu Baseline in den Vitalparametern (systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur und Atemfrequenz)

- Veränderung zu Baseline in klinischen Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse)

- Abnorme körperliche Untersuchungen

- Abnormalitäten bzgl. der lokalen Verträglichkeit an der Injektionsstelle (Erythem, Verhärtung, Ekchymose) und Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle

- Suizidversuche oder Suizidgedanken gemessen anhand eC-SSRS

Immunogenitätsendpunkte:

- Einfluss von ADAs auf das klinischen Ergebnis nach s.c. Dosen von TEV-48125 und 7,5 Monate nach Beendigung der Behandlung

Biomarker-Endpunkte:

- Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und Ansprechen der Kopfschmerzen, spezifische klinische Migränemerkmale und UEs gegenüber der Studienmedikation

- Mittlere Veränderung zu Baseline im Vergleich zur Behandlung, Migränebeginn/-schwere, Ansprechen (Responder vs. Non-Responder)

- Zusammenhang zwischen explorativen Biofluid-Biomarkern und der Fremanezumab-Konzentrationen

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der Studie TEV48125-CNS-30051 umfasste Patienten mit CM oder EM. Die Operationalisierung der Endpunkte entsprechen dem deutschen Versorgungskontext.

Die CM- bzw. EM-Patienten waren im Median 43,0 (Min: 18, Max: 71) bzw. 45,0 (Min: 18, Max: 71) Jahre alt und spiegeln demnach sehr gut die Population von 20 – 50 Jahre alten Patienten mit der höchsten Prävalenz wider [9]. Die Patienten in der vorliegenden Studie waren zu 81 % kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext.

Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.1.5 LBR-101-021-Studie

Die LBR-101-021-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-2b-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM. Den Patienten war es erlaubt während der Studie bis zu zwei Medikamente zur Migräneprophylaxe weiter einzunehmen, sofern diese für zwei Monate vor Beginn der Run-in-Phase stabil dosiert waren.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer 3-monatigen Behandlungs- und Open-label-Phase und einer anschließenden 28-tägigen Follow-up-Phase.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab mit Initialdosis 675 mg s.c. und Erhaltungsdosis 225 mg s.c. (niedrige Dosierung) oder Gabe von 900 mg s.c. alle 4 Wochen (hohe Dosierung) oder nur Placebo randomisiert (Abbildung 4-12). Der Follow-up begann nach der letzten Fremanezumab-Gabe in Monat 3 oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die gesamte Studiendauer betrug 16 Wochen.

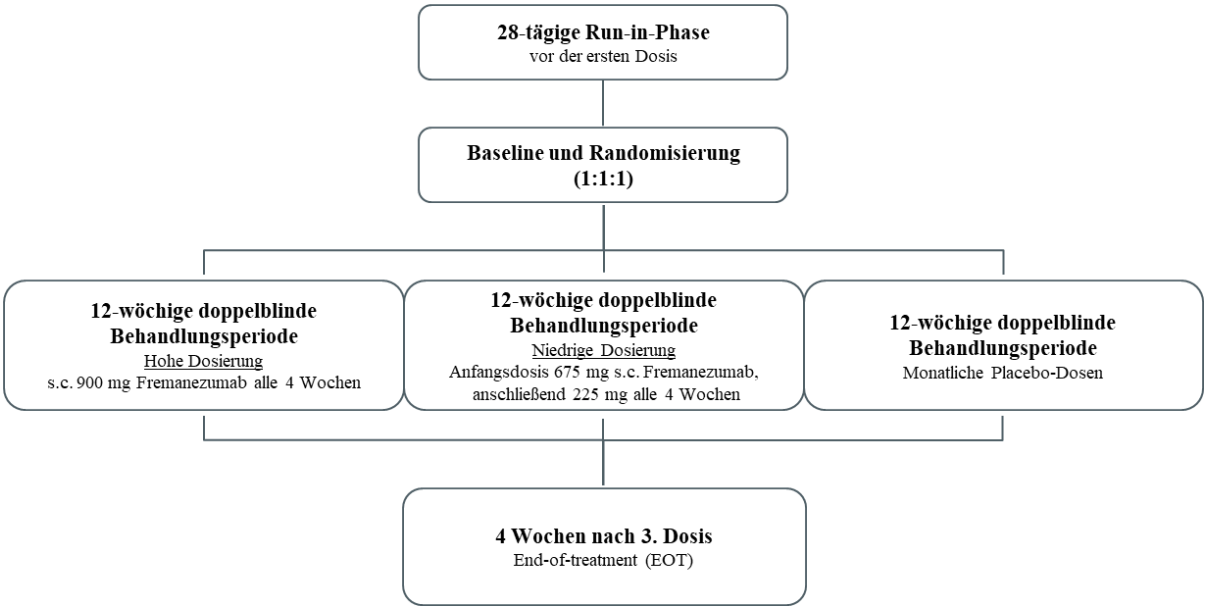


Abbildung 4-12: Studiendesign für die LBR-101-021-Studie

Fremanezumab-Behandlung:

Patienten mit CM erhielten in dem Arm mit hoher Dosierung (900/900/900 mg s.c.) aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml initial eine s.c. Injektion von 4x1,5 ml (entspricht 900 mg) alle 4 Wochen (Abbildung 4-13). Die Patienten erhielten in dem Arm mit niedriger Dosierung (675/225/225 mg s.c.) aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml initial eine s.c. Injektion von 3x1,5 ml (entspricht 675 mg). Anschließend erfolgte die Injektion von 225 mg s.c. alle 4 Woche für 2 Monate.

Placebo-Behandlung:

Patienten unter Placebo erhielten alle 4 Wochen eine s.c. Injektion mit Placebo.

Für das Aufrechterhalten der Verblindungen erhielt jeder Patient jeweils 4 s.c. Injektionen unabhängig vom Behandlungsarm.

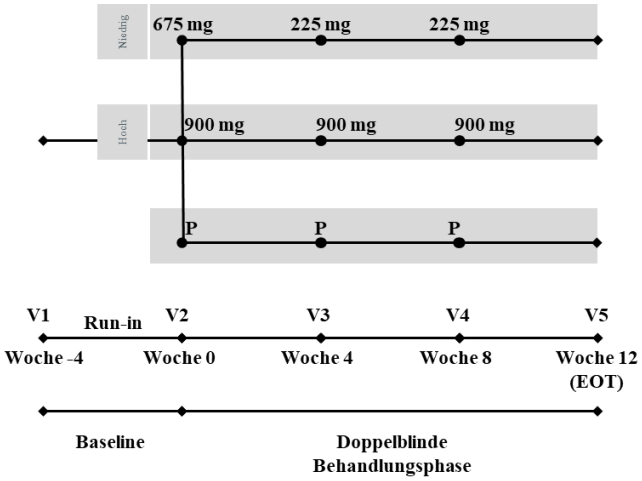


Abbildung 4-13: Dosierungsschema für CM-Patienten in der LBR-101-021-Studie
P = Placebo, V = Visit

Die in die LBR-101-021-Studie eingeschlossenen Patienten zeigten folgende Baseline-Charakteristika.

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulationen der LBR-101-021-Studie – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo	Fremanezumab 675/225/225 mg	Fremanezumab 900/900/900 mg	Total
N	89	88	87	264
Alter in Jahren				
n	89	88	87	264
MW (SD)	40,7 (11,46)	40,0 (11,56)	41,5 (12,89)	40,8 (11,95)
Median (Min; Max)	43,0 (20,0; 63,0)	41,0 (18,0; 63,0)	42,0 (18,0; 65,0)	41,5 (18,0; 65,0)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	13 (15)	12 (14)	12 (14)	37 (14)
Weiblich	76 (85)	76 (86)	75 (86)	227 (86)
Rasse, n (%)				
Kaukasier	76 (85)	70 (80)	73 (84)	219 (83)
Schwarze	9 (10)	12 (14)	9 (10)	30 (11)
Asiaten	1 (1)	0	0	1 (< 1)
Andere	3 (3)	6 (7)	5 (6)	14 (5)

	Placebo	Fremanezumab 675/225/225 mg	Fremanezumab 900/900/900 mg	Total
Ethnie, n (%)				
Hispanisch o. Latino	11 (12)	14 (16)	10 (11)	35 (13)
Nicht Hispanisch o. Latino	78 (88)	74 (84)	77 (89)	229 (87)
Größe in cm				
MW (SD)	166,4 (8,10)	165,4 (8,30)	165,7 (7,66)	165,8 (8,01)
Median (Min; Max)	165,0 (153,4; 188,0)	165,0 (145,8; 187,0)	166,0 (152,0; 185,0)	165,0 (145,8; 188,0)
Gewicht in kg/m²				
MW (SD)	71,6 (13,16)	74,2 (17,05)	73,2 (15,71)	73,0 (15,36)
Median (Min; Max)	72,6 (45,8; 106,6)	69,2 (49,9; 121,8)	71,5 (49,9; 118,8)	71,6 (45,8; 121,8)
BMI in kg				
MW (SD)	25,9 (4,51)	27,0 (5,19)	26,6 (5,38)	26,5 (5,03)
Median (Min; Max)	25,3 (17,6; 37,4)	25,7 (18,5; 37,2)	26,3 (18,1; 37,6)	25,6 (17,6; 37,6)
Zeit seit der initialen Migränediagnose in Jahren				
MW (SD)	20,4 (13,14)	15,8 (11,22)	18,8 (12,20)	18,3 (12,32)
Median (Min; Max)	18,0 (1,0; 58,0)	14,5 (1,0; 45,0)	18,0 (0; 48,0)	16,0 (0; 58,0)
Anwendung einer Migräneprophylaxe in Baseline-Phase, n (%)				
Ja	38 (43)	35 (40)	33 (38)	106 (40)
Nein	51 (57)	53 (60)	54 (62)	158 (60)

BMI = Body Mass Index, Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation

Quelle: Studienbericht [24]

Die demographischen Eigenschaften und Krankheitsmerkmale bei Studieneinschluss waren zwischen den Studienarmen ausgewogen und vergleichbar (Tabelle 4-57). Das Alter der Patienten lag im Median bei 41,5 Jahren (Min: 18,0; Max: 65,0), 86 % waren weiblich und 83 % weiß. Die Patienten waren im Median seit 16,0 Jahren (Min: 0; Max: 58,0) erkrankt (Zeit seit der initialen Migränediagnose). Insgesamt 40 % der Studienteilnehmer nahm in der Baseline-Phase eine Migräneprophylaxe ein.

Nachfolgend findet sich eine Auflistung der wichtigsten Einschlusskriterien der LBR-101-021-Studie:

a) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren

b) Erfüllung der folgenden CM-Kriterien während der 28-tägigen Run-in-Phase [40]:

- Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen für mindestens 3 Monate und

- Sammlung prospektiver Daten während der Run-in-Phase, die das Auftreten von Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen pro Monat zeigen und

- Sammlung prospektiver Daten während der Run-in-Phase, die an mindestens 8 Tagen pro Monat zeigen, dass eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Sind Migränetage

- Vorangegangene oder begleitende Migräne-Aura

- Behandelt mit Ergot- oder Triptan-Derivaten

c) Gebrauch von bis zu 2 prophylaktischen Migränearzneimitteln (z. B. Topiramat) oder Eingriff/Intervention (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) gegen Migräne oder andere Erkrankungen (z. B. Propranolol zur Behandlung von Bluthochdruck), sofern die Dosis und das Behandlungsschema 2 Monate vor Beginn der 28-tägigen Run-in-Phase stabil war.

- Beta-Blocker: Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Nadolol, Timolol
- Calciumkanalblocker: Verapamil, Diltiazem
- Angiotensin Rezeptor Blocker: Candesartan
- Trizyklische Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Protriptylin
- Serotonin Norepinephrin Reuptake Inhibitor: Venlafaxin
- Mirtazapin
- Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat, Divalproat, Gabapentin
- Eingriffe: z. B. transkranielle Magnetstimulation (entsprechen einer Klasse)
- Interventionen: z. B. Nervenblockade (entsprechen einer Klasse)
- Zusätze: z. B. Pestwurz, Coenzyme Q10, Magnesium, Vitamin B2 (entsprechen einer Klasse)
- Triptane (entsprechen einer Klasse)

Folgendes fällt nicht unter die prophylaktische Migränemedikation:

- Multivitamine (sind erlaubt)
- Acetaminophen/Paracetamol (Einnahme von ≤ 1 g/Tag auch für andere Erkrankungen)
- Tägliche Einnahme von Aspirin (bis zu 325 mg auch für andere Erkrankungen)

d) Patient füllt das elektronische Kopfschmerztagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 22 von 28 Tagen aus (~ 80 % Compliance).

Die wichtigsten Ausschlusskriterien der LBR-101-021-Studie sind im Folgenden aufgeführt.

a) Beginn der Migräne nach dem 50. Lebensjahr

b) Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 6 Monaten vor Screening

c) Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Kodein) oder Barbiturate (einschließlich Fiorinal®, Fioricet® oder andere Kombinationen mit Butalbital) enthalten an mehr als 4 Tagen pro Monat für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen

d) Therapieversager (mangelnde Wirksamkeit), die zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf > 2 Wirkstoffklassen oder > 3 prophylaktische Medikationen (innerhalb zweier Wirkstoffklassen) nach angemessener Therapiedauer zeigten

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der LBR-101-021-Studie umfasste Patienten mit CM. Die Operationalisierung der Endpunkte entsprechen dem deutschen Versorgungskontext.

Die Patienten waren im Median 41,5 Jahre alt (Min: 18,0; Max: 65,0) und spiegeln demnach sehr gut die Population von 20 – 50 Jahre alten Patienten mit der höchsten Prävalenz wider [9]. Die Patienten in der vorliegenden Studie waren zu 83 % kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext.

Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.1.6 LBR-101-022-Studie

Die LBR-101-022-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-2b-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit EM. Den Patienten war es erlaubt während der Studie bis zu zwei Medikamente zur Migräneprophylaxe weiter einzunehmen, sofern diese für zwei Monate vor Beginn der Run-in-Phase stabil dosiert waren.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer 3-monatigen Behandlungs- und Open-label-Phase und einer anschließenden 28-tägigen Follow-up-Phase.

Die Patienten wurden zunächst in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme mit hoher Dosierung von 675/675/675 mg und Placebo randomisiert. War die Patientenzahl von n = 90 im 675/675/675 mg-Arm und n = 90 im Placeboarm erreicht, erfolgte die 9:1 Randomisierung in die niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c. (n = 90) und der restlichen Placebo-Patienten (n = 10) (Abbildung 4-14). Der Follow-up begann nach der letzten Fremanezumab-Gabe in Woche 3 oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die gesamte Studiendauer betrug 16 Wochen.

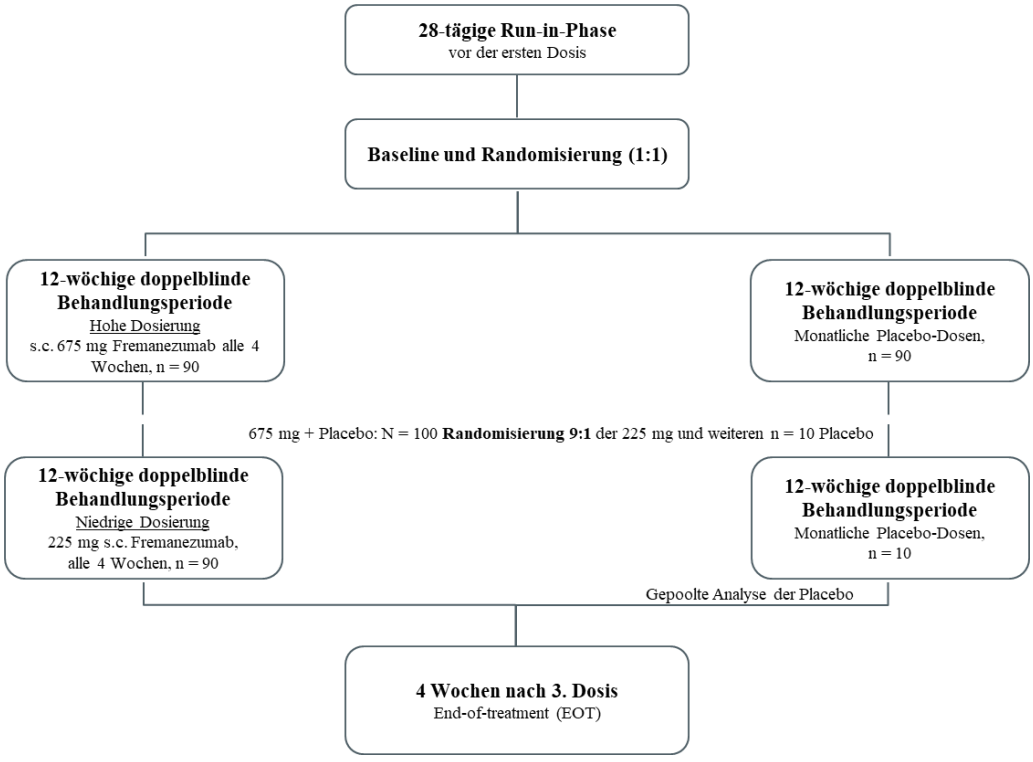


Abbildung 4-14: Studiendesign für die LBR-101-022-Studie

Fremanezumab-Behandlung:

Patienten mit CM erhielten in dem Arm mit hoher Dosierung (675/675/675 mg) aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml initial eine s.c. Injektion von 3x1,5 ml (entspricht 675 mg) alle 4 Wochen (Abbildung 4-15). Die Patienten erhielten in dem Arm mit

niedriger Dosierung (225/225/225 mg s.c.) aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml initial eine s.c. Injektion von 1,5 ml (entspricht 225 mg). Anschließend erfolgte die Injektion von 225 mg s.c. alle 4 Woche für 2 Monate.

Placebo-Behandlung:

Patienten unter Placebo erhielten alle 4 Wochen eine s.c. Injektion mit Placebo.

Für das Aufrechterhalten Verblindungen erhielt jeder Patient jeweils 4 s.c. Injektionen unabhängig vom Behandlungsarm.

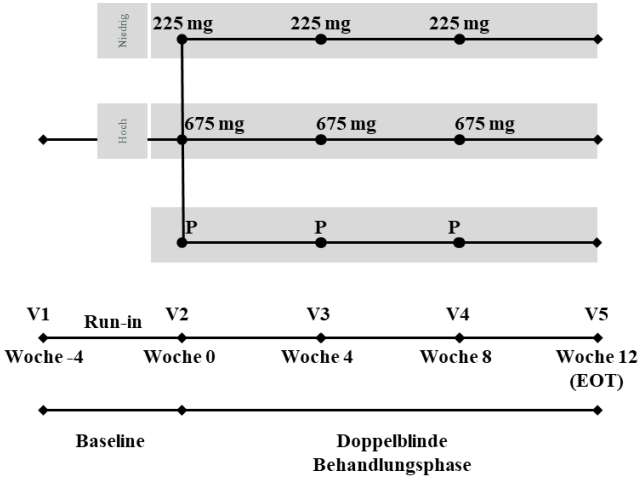


Abbildung 4-15: Dosierungsschema für EM-Patienten in der LBR-101-022-Studie
P = Placebo, V = Visit

Die in die LBR-101-022-Studie eingeschlossenen Patienten zeigten folgende Baseline-Charakteristika.

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen der LBR-101-022-Studie – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Placebo	Fremanezumab 225/225/225 mg	Fremanezumab 675/675/675 mg	Total
N	104	96	97	297
Alter in Jahren				
n	104	96	97	297
MW (SD)	42,0 (11,62)	40,8 (12,43)	40,7 (12,56)	41,20 (12,17)
Median (Min; Max)	43,0 (19,0; 64,0)	42,0 (18,0; 62,0)	41,0 (18,0; 65,0)	42,0 (18,0; 65,0)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	12 (12)	9 (9)	15 (15)	36 (12)
Weiblich	92 (88)	87 (91)	82 (85)	261 (88)
Rasse, n (%)				
Kaukasier	85 (82)	74 (77)	74 (76)	233 (78)

	Placebo	Fremanezumab 225/225/225 mg	Fremanezumab 675/675/675 mg	Total
Schwarze	13 (13)	19 (20)	18 (19)	50 (17)
Asiaten	2 (2)	1 (1)	1 (1)	3 (1)
Amerik. Indianer o. Ureinwohner Alaskas	2 (2)	0	1 (1)	3 (1)
Andere	2 (2)	2 (2)	3 (3)	7 (2)
Ethnie, n (%)				
Hispanisch o. Latino	11 (11)	16 (17)	17 (18)	44 (15)
Nicht Hispanisch o. Latino	92 (88)	80 (83)	79 (81)	251 (85)
Nicht berichtet	1 (< 1)	0	1 (1)	2 (< 1)
Größe in cm				
MW (SD)	165,3 (9,19)	165,1 (6,26)	166,2 (8,92)	165,5 (8,25)
Median (Min; Max)	163,5 (149,9; 198,1)	165,1 (152,4; 181,8)	166,4 (143,5; 194,3)	165,1 (143,5; 198,1)
Gewicht in kg/m²				
MW (SD)	74,6 (15,91)	73,2 (14,73)	75,7 (15,30)	74,5 (15,32)
Median (Min; Max)	73,0 (50,1; 116,6)	71,3 (49,9; 107,1)	73,8 (44,0; 115,8)	72,9 (44,0; 116,6)
BMI in kg				
MW (SD)	27,3 (5,22)	26,9 (5,35)	27,4 (5,02)	27,2 (5,18)
Median (Min; Max)	26,7 (18,4; 37,6)	26,0 (17,9; 37,9)	26,8 (18,1; 36,7)	26,6 (17,9; 37,9)
Zeit seit der initialen Migränediagnose in Jahren				
MW (SD)	21,2 (14,10)	18,9 (12,92)	16,9 (12,25)	19,0 (13,21)
Median (Min; Max)	19,0 (0,0; 53,0)	15,5 (0,0; 51,0)	14,0 (1,0; 56,0)	16,5 (0,0; 56,0)
Anwendung einer Migräneprophylaxe in Baseline-Phase, n (%)				
Ja	28 (27)	32 (33)	26 (27)	86 (29)
Nein	76 (73)	64 (67)	71 (73)	211 (71)

BMI = Body Mass Index, Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation

Quelle: Studienbericht [25]

Die demographischen Eigenschaften und Krankheitsmerkmale bei Studieneinschluss waren zwischen den Studienarmen ausgewogen und vergleichbar (Tabelle 4-58). Das Alter der Patienten lag im Median bei 42,0 Jahren (Min: 18,0; Max: 65,0), 88 % waren weiblich und 78 % weiß. Die Zeit seit der initialen Migränediagnose lag im Median bei 16,5 Jahren (Min: 0,0; Max: 56,0). Insgesamt 29 % der Studienteilnehmer nahm in der Baseline-Phase eine Migräneprophylaxe ein.

Nachfolgend findet sich eine Auflistung der wichtigsten Einschlusskriterien der LBR-101-022-Studie:

a) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren

b) Patient weist EM mit hoher Kopfschmerzfrequenz auf. Folgenden Kriterien sind erfüllt:

- Vorgeschichte von Kopfschmerzen an mehr als 8 Tagen im Monat für mindestens 3 Monaten vor dem Screening

- Sammlung prospektiver Daten während der 28ägigen Run-in-Phase, die das Auftreten von Kopfschmerzen jeglicher Schwere an mindestens 8 Tagen pro Monat zeigen

- An 8 von 14 Tagen ist mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:
    - Migräne
    - Wahrscheinliche Migräne
    - Einnahme von Ergot- oder Triptan-Derivaten

c) Gebrauch von nicht mehr als **einem** prophylaktischen Migränearzneimittel (z. B. Topiramat) oder Eingriff/Intervention (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) gegen Migräne oder andere Erkrankungen (z. B. Propranolol zur Behandlung von Bluthochdruck), sofern die Dosis und das Behandlungsschema 2 Monate vor Beginn der 28-tägigen Run-in-Phase stabil war.

- Beta-Blocker: Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Nadolol, Timolol
- Calciumkanalblocker: Verapamil, Diltiazem
- Angiotensin Rezeptor Blocker: Candesartan
- Trizyklische Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Protriptylin
- Serotonin Norepinephrin Reuptake Inhibitor: Venlafaxin
- Mirtazapin
- Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat, Divalproat, Gabapentin
- Eingriffe: z. B. transkranielle Magnetstimulation (entsprechen einer Klasse)
- Interventionen: z. B. Nervenblockade (entsprechen einer Klasse)
- Zusätze: z. B. Pestwurz, Coenzyme Q10, Magnesium, Vitamin B2 (entsprechen einer Klasse)
- Triptane (entsprechen einer Klasse)

Folgendes fällt nicht unter die prophylaktische Migränemedikation:

- Multivitamine (sind erlaubt)
- Acetaminophen/Paracetamol (Einnahme von ≤ 1 g/Tag auch für andere Erkrankungen)
- Tägliche Einnahme von Aspirin (bis zu 325 mg auch für andere Erkrankungen)

d) Patient füllt das elektronische Kopfschmerztagebuch während der 28-tägigen Run-in-Phase an mindestens 22 von 28 Tagen aus (~ 80 % Compliance).

Die wichtigsten Ausschlusskriterien der LBR-101-022-Studie sind im Folgenden aufgeführt.

a) Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 6 Monaten vor Screening

b) Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Kodein) oder Barbiturate (einschließlich Fiorinal®, Fioricet® oder andere Kombinationen mit Butalbital) enthalten an mehr als 4 Tagen pro Monat für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen

c) Therapieversager (mangelnde Wirksamkeit), die zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf > 2 Wirkstoffklassen oder > 3 prophylaktische Medikationen (innerhalb zweier Wirkstoffklassen) nach angemessener Therapiedauer zeigten

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der LBR-101-022-Studie umfasste Patienten mit EM. Die Operationalisierung der Endpunkte entsprechen dem deutschen Versorgungskontext.

Die Patienten waren im Median 42,0 Jahre alt (Min: 18,0; Max: 65,0) und spiegeln demnach sehr gut die Population von 20 – 50 Jahre alten Patienten mit der höchsten Prävalenz wider [9]. Die Patienten in der vorliegenden Studie waren zu 78 % kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext.

Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

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 4-59: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
FOCUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
HALO (CM)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
HALO (EM)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
LBR-101-021	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
LBR-101-022	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TEV48125-CNS-30051	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den drei Studien FOCUS, HALO (CM), HALO (EM) handelt es sich um multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien. Die stratifizierte Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines interaktiven Response-Systems (IRS). Die Studie 48125-CNS-30051 war eine multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudien. Die stratifizierte Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines IRS. Die Studien LBR-101-021 und -022 waren multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien. Die stratifizierte Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines IRS.

Als Faktoren zur Stratifizierung wurden in der FOCUS-Studie Migränetyp, Geschlecht, geographische Region und Therapieversager verwendet. Therapieversager umfasste die Gruppe von Patienten, die ein dokumentiertes, unzureichendes Ansprechen auf Valproinsäure sowie 2 – 3 weitere Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel aufwiesen. In den HALO-Studien und der Studie TEV48125-CNS-30051 wurde basierend auf Geschlecht, geographische Region und Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline stratifiziert. In den LBR-101-Studien wurde basierend auf Geschlecht und Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline stratifiziert. Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren gemäß der Gruppenzuteilung verblindet. Studienpersonal, welches an der Analyse von pharmakokinetischen Proben beteiligt war, war nicht verblindet. Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial aller Studien als „niedrig“ eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Mortalität			
Studie	**Über-lebens-rate**			
FOCUS	ja			
HALO (CM)	ja			
HALO (EM)	ja			
LBR-101-021	ja			
LBR-101-022	ja			
TEV48125-CNS-30051	ja			
	Morbidität			
	MMD	**Kopfschmerzen (jegliche, mäßig)**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Photo- oder Phonophobie**
FOCUS	ja	ja	ja	ja
HALO (CM)	ja	ja	ja	ja
HALO (EM)	ja	ja	ja	ja
LBR-101-021	ja	ja	ja	nein
LBR-101-022	ja	ja	ja	ja
TEV48125-CNS-30051	ja	ja	ja	ja

	Akut-medikation für Kopfschmerzen	**Migränespez. Akut-medikation**	**HIT-6**	**MIDAS**
FOCUS	ja	ja	ja	ja
HALO (CM)	ja	ja	ja	nein
HALO (EM)	ja	ja	nein	ja
LBR-101-021	ja	nein	nein	ja
LBR-101-022	ja	nein	nein	ja
TEV48125-CNS-30051	ja	ja	ja	ja
	WPAI	**VAS EQ-5D-5L**		
FOCUS	ja	ja		
HALO (CM)	ja	ja		
HALO (EM)	ja	ja		
LBR-101-021	nein	nein		
LBR-101-022	nein	nein		
TEV48125-CNS-30051	ja	ja		
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
	MSQoL			
FOCUS	ja			
HALO (CM)	ja			
HALO (EM)	ja			
LBR-101-021	nein			
LBR-101-022	nein			
TEV48125-CNS-30051	ja			
	Sicherheit			
Studie	**UEs**	**UEs von besonderem Interesse**	**Therapieab-brüche aufgrund von UEs**	**SUEs**
FOCUS	ja	ja	ja	ja
HALO (CM)	ja	ja	ja	ja
HALO (EM)	ja	ja	ja	ja
LBR-101-021	ja	nein	ja	ja
LBR-101-022	ja	nein	ja	ja
TEV48125-CNS-30051	ja	ja	ja	ja

CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQoL-5 Dimension-5 response level, HIT-6 = Six-Item Headache Impact Test, MIDAS = Migraine Disability Assessment, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Im Folgenden werden nur die Ergebnisse der doppelblinden Behandlungsphase der Studien FOCUS, HALO (CM) und HALO (EM) dargestellt. Daten zu der Open-label-Phase der FOCUS-Studie befinden sich im Studienbericht [37]. Fremanezumab in monatlicher Dosierung entspricht bei CM 675/225/225 mg s.c. und bei EM 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab in vierteljährlicher Dosierung entspricht bei CM und EM 675 mg/P/P.

Die ITT-Analysen wurden mit der Software SAS (Version 9.4) ausgewertet.

Die mITT-Analysen wurden mit der Software R (Version 3.5.2) ausgewertet.

Patienten mit fehlenden Baselinewerten wurden von den Analysen der kontinuierlichen Variablen ausgeschlossen. Patienten mit fehlenden post-Baselinewerten wurden anhand last-observation-carried-forward (LOCF) fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder in der Analyse gewertet.

4.3.1.3.1.1 HALO (CM) – Überlebensrate – RCT

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

Tabelle 4-61: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen berichtet. Erhebungszeitraum: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-62: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Überlebensrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Es verstarb ein Patient innerhalb der Studie HALO (CM)

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Für alle Endpunkte (Abschnitt 4.3.1.3.1.2 bis 4.3.1.3.1.11), die aus dem elektronischen Kopfschmerztagebuch berechnet wurden, lag die Compliance der Patienten der ITT bei mindestens 91 % (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-63: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**Tagebucheinträge– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote) – ITT			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**375**	**376**	**379**
Baseline			
n (%)	375 (100)	376 (100)	379 (100)
Monat 3			
n (%)	342 (91)	350 (93)	343 (91)
12 Wochen			
n (%)	371 (99)	375 (> 99)	375 (99)

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie a

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Für alle Endpunkte (Abschnitt 4.3.1.3.1.2 bis 4.3.1.3.1.11), die aus dem elektronischen Kopfschmerztagebuch berechnet wurden lag die Compliance der Patienten der mITTa bei mindestens 90 % (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-64: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**Tagebucheinträge– mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote) – mITTa			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**49**	**322**	**325**
Baseline			
n (%)	49 (100)	322 (100)	325 (100)
Monat 3			
n (%)	49 (100)	299 (93)	292 (90)
12 Wochen			
n (%)	49 (100)	321 (100)	321 (99)

CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie a

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

4.3.1.3.1.2 HALO (CM) – MMD – RCT

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

Tabelle 4-65: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung der durchschnittlichen MMD"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 85 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 48 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Migräne mit oder ohne Aura auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet.

Studie	Operationalisierung
	• Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ 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: HALO (CM) – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MMD – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	375	376	379	-		
MW (SD)	16,39 (5,15)	16,19 (4,88)	16,01 (5,19)			
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	-3,94 (6,25)	-5,32 (6,40)	-5,56 (6,37)	LS MD -1,42 [-2,313; -0,517] 0,0020	 -1,69 [-2,588; -0,795] 0,0002	 -0,28 [-1,172; 0,619] 0,5449
LS MW (SE)	-3,67 (0,39)	-5,09 (0,39)	-5,37 (0,39)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-4,444; -2,904	-5,858; -4,320	-6,125; -4,606	-0,22 [-0,362; -0,075;] 0,0028	-0,26 [-0,400; -0,114;] 0,0004	-0,04 [-0,180; 0,105] 0,6083
Änderung über 12 Wochen						
MW (SD)	-3,45 (5,01)	-5,18 (5,36)	-5,22 (5,60)	LS MD -1,76 [-2,516; -1,005] < 0,0001	 -1,85 [-2,602; -1,094] < 0,0001	 -0,09 [-0,841; 0,666] 0,8200
LS MW (SE)	-3,20 (0,35)	-4,96 (0,35)	-5,04 (0,35)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,884; -2,507	-5,645; -4,268	-5,722; -4,366	-0,33 [-0,476; -0,188;] < 0,0001	-0,33 [-0,475; -0,188;] < 0,0001	-0,01 [-0,149; 0,136] 0,9263

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MMD = monthly migraine days, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie a

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-68: HALO (CM) – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MMD – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n	49	322	325	-		
MW (SD)	16,30 (4,71)	16,12 (4,89)	15,89 (5,14)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-3,66 (6,12)	-5,48 (6,47)	-5,76 (6,47)	-1,98 [-4,723; 0,767] 0,2093	-2,29 [-5,011; 0,423] 0,1175	-0,32 [-1,422; 0,791] 0,7816
LS MW (SE)	-3,29 (0,98)	-5,26 (0,54)	-5,58 (0,53)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-5,210; -1,361	-6,324; -4,203	-6,612; -4,546	-0,28 [-0,584; 0,019] 0,0659	-0,33 [-0,627; -0,025] 0,0339	-0,04 [-0,197; 0,111] 0,5825
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-3,06 (4,65)	-5,28 (5,52)	-5,36 (5,71)	-2,37 [-5,115; 0,375] 0,1065	-2,50 [-5,215; 0,219] 0,0792	-0,13 [-1,234; 0,979] 0,9603
LS MW (SE)	-2,69 (0,98)	-5,06 (0,54)	-5,18 (0,53)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-4,610; -0,762	-6,117; -3,996	-6,217; -4,151	-0,41 [-0,711; -0,107] 0,0079	-0,41 [-0,713; -0,109] 0,0076	-0,01 [-0,168; 0,140] 0,8564

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MMD = monthly migraine days, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie a

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung von MMD, jedoch lag das KI des Hedges' g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,22; 95 %-KI [-0,362; -0,075]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,26; 95 %-KI [-0,400; -0,114]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,33; 95 %-KI [-0,476; -0,188]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,33; 95 %-KI [-0,475; -0,188]) (Tabelle 4-67). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,04; 95 %-KI [-0,180; 0,105]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,01; 95 %-KI [-0,149; 0,136]).

mITTa

Es bestand kein signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung von MMD (Tabelle 4-68). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,28; 95 %-KI [-0,584; 0,019]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,33; 95 %-KI [-0,627; -0,025]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,41; 95 %-KI [-0,711; -0,107]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,41; 95 %-KI [-0,713; -0,109]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,04; 95 %-KI [-0,197; 0,111]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,01; 95 %-KI [-0,168; 0,140]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 HALO (CM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD – RCT

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

Tabelle 4-69: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes " Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Die Definition eines Migränetages findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Für die Erfassung des Endpunktes „Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Reduktion der durchschnittlichen MMD" wurden die Patienten als Responder gewertet, die eine ≥ 50 %ige Reduktion der MMD zeigten. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-70: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD" 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: HALO (CM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	375	376	379	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,45 [1,171; 1,786] 0,0006	**1,56 [1,273; 1,921] < 0,0001**	1,08 [0,908; 1,287] 0,3815
				OR		
Ja (%) Nein (%)	100 (27) 275 (73)	145 (39) 231 (61)	158 (42) 221 (58)	**1,73 [1,267; 2,351] 0,0005**	**1,97 [1,447; 2,672] < 0,0001**	1,14 [0,851; 1,524] 0,3812
				ARR		
				0,12 [0,052; 0,185] 0,0005	**0,15 [0,083; 0,217] < 0,0001**	0,03 [-0,039; 0,101] 0,3811
Über 12 Wochen						
				RR		
				1,56 [1,220; 1,994] 0,0004	**1,70 [1,337; 2,161] < 0,0001**	1,09 [0,893; 1,330] 0,3989
				OR		
Ja (%) Nein (%)	78 (21) 297 (79)	122 (32) 254 (68)	134 (35) 245 (65)	**1,83 [1,315; 2,544] 0,0003**	**2,08 [1,503; 2,886] < 0,0001**	1,14 [0,842; 1,540] 0,3986
				ARR		
				0,12 [0,054; 0,179] 0,0003	**0,15 [0,082; 0,209] < 0,0001**	0,03 [-0,038; 0,097] 0,3985

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-72: HALO (CM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,64 [0,983; 2,723] 0,0583	**1,78 [1,075; 2,962] 0,0252**	1,09 [0,909; 1,308] 0,3499
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 12 (24) 37 (76)	322 (100) 129 (40) 193 (60)	325 (100) 142 (44) 183 (56)	**2,06 [1,036; 4,101] 0,0395**	**2,39 [1,204; 4,756] 0,0128**	1,16 [0,849; 1,587] 0,3495
				ARR		
				0,16 [0,024; 0,287] 0,0205	**0,19 [0,060; 0,324] 0,0043**	0,04 [-0,040; 0,112] 0,3490
Über 12 Wochen						
				RR		
				2,39 [1,185; 4,827] 0,0150	**2,61 [1,294; 5,249] 0,0073**	1,09 [0,886; 1,341] 0,4157
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 7 (14) 42 (86)	322 (100) 110 (34) 212 (66)	325 (100) 121 (37) 204 (63)	**3,11 [1,354; 7,158] 0,0075**	**3,56 [1,550; 8,171] 0,0028**	1,14 [0,829; 1,577] 0,4153
				ARR		
				0,20 [0,088; 0,310] 0,0004	**0,23 [0,118; 0,341] 0,0001**	0,03 [-0,043; 0,104] 0,4150

CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, MMD = monthly migraine days, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, MD = Mittelwertdifferenz, (LS) MW = least square Mittelwert, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es erreichten signifikant mehr Patienten in der ITT unter Fremanezumab und unabhängig von der Dosierung eine Reduktion um ≥ 50 % der MMD (Tabelle 4-71).
Es zeigte sich eine 1,45-mal bzw. 1,56-mal sowie eine 1,56-mal bzw. 1,70-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in Monat 3 sowie über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,45; 95 %-KI [1,171; 1,786]; p = 0,0006; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,56; 95 %-KI [1,273; 1,921]; p < 0,0001; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,56; 95 %-KI [1,220; 1,994]; p = 0,0004; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,70; 95 %-KI [1,337; 2,161]; p < 0,0001). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,08; 95 %-KI [0,908; 1,287]; p = 0,3815; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: RR = 1,09; 95 %-KI [0,893; 1,330]; p = 0,3989).

mITTa

Es zeigte sich eine 1,78-mal sowie eine 2,39-mal bzw. 2,61-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in Monat 3 sowie über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zu erreichen (Monat 3: mtl. vs. P + zVTa: 1,78; 95 %-KI [1,075; 2,962]; p = 0,0252; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: RR = 2,39; 95 %-KI [1,185; 4,827]; p = 0,0150; mtl. vs. P + zVTa: RR = 2,61; 95 %-KI [1,294; 5,249]; p = 0,0073) (Tabelle 4-72). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,09; 95 %-KI [0,909; 1,308]; p = 0,3499; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: RR = 1,09; 95 %-KI [0,886; 1,341]; p = 0,4157).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 HALO (CM) – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-73: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst [7]. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Schwere auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-74: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-75: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	375	376	379	-		
MW (SD)	15,79 (6,08)	15,90 (5,86)	15,67 (6,04)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-3,41 (6,25)	-5,00 (6,38)	-5,35 (6,27)	-1,57 [-2,460; -0,687] 0,0005	-1,97 [-2,850; -1,080] < 0,0001	-0,39 [-1,277; 0,493] 0,3848
LS MW (SE)	-3,23 (0,39)	-4,80 (0,39)	-5,19 (0,38)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,983; -2,472	-5,556; -4,045	-5,938; -4,447	-0,25 [-0,396; -0,108;] 0,0006	-0,31 [-0,453; -0,166] < 0,0001	-0,05 [-0,197; 0,088] 0,4548
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-3,11 (4,99)	-5,01 (5,40)	-5,17 (5,28)	-1,89 [-2,623; -1,155] < 0,0001	-2,11 [-2,845; -1,380] < 0,0001	-0,22 [-0,956; 0,509] 0,5490
LS MW (SE)	-2,92 (0,34)	-4,81 (0,34)	-5,03 (0,34)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,591; -2,253	-5,479; -4,141	-5,692; -4,376	**-0,36 [-0,509; -0,221]** < 0,0001	**-0,40 [-0,545; -0,256]** < 0,0001	-0,03 [-0,173; 0,113] 0,6811

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-76: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n	49	322	325	-		
MW (SD)	15,44 (6,08)	15,80 (6,00)	15,42 (6,07)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,79 (5,67)	-5,19 (6,39)	-5,56 (6,33)	-1,93 [-4,589; 0,722] 0,2027	-2,40 [-5,024; 0,231] 0,0823	-0,46 [-1,533; 0,607] 0,5678
LS MW (SE)	-2,80 (0,95)	-4,73 (0,52)	-5,20 (0,51)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-4,662; -0,939	-5,759; -3,709	-6,195; -4,199	-0,38 [-0,682; -0,078] 0,0136	-0,44 [-0,744; -0,140] 0,0041	-0,06 [-0,212; 0,096] 0,4600
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-2,80 (4,68)	-5,08 (5,52)	-5,32 (5,41)	-1,81 [-4,464; 0,847] 0,2472	-2,14 [-4,770; 0,484] 0,1354	-0,33 [-1,404; 0,736] 0,7446
LS MW (SE)	-2,81 (0,95)	-4,62 (0,52)	-4,96 (0,51)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-4,676; -0,953	-5,649; -3,598	-5,956; -3,959	-0,42 [-0,722; -0,118] 0,0064	-0,47 [-0,775; -0,170] 0,0022	-0,04 [-0,198; 0,110] 0,5770

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab über 12 Wochen (Tabelle 4-75). Die durchschnittliche monatliche Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere war unter Fremanezumab signifikant verringert. Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit im klinisch relevanten Bereich (12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,36; 95 %-KI [-0,509; -0,221]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,40; 95 %-KI [-0,545; -0,256]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,05; 95 %-KI [-0,197; 0,088]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,03; 95 %-KI [-0,173; 0,113]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab. Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,38; 95 %-KI [-0,682; -0,078]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,44; 95 %-KI [-0,744; -0,140]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,42; 95 %-KI [-0,722; -0,118]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,47; 95 %-KI [-0,775; -0,170]) (Tabelle 4-76). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,06; 95 %-KI [-0,212; 0,096]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,04; 95 %-KI [-0,198; 0,110]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 HALO (CM) – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-77: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst [7]. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Schwere auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 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: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	375	376	379	-		
MW (SD)	127,21 (86,03)	119,09 (73,23)	128,97 (88,62)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-25,61 (63,39)	-35,77 (61,07)	-43,16 (68,47)	-11,07 [-20,184; -1,958 0,0173	-17,31 [-26,402; -8,218] 0,0002	-6,24 [-15,331; 2,854] 0,1785
LS MW (SE)	-25,85 (3,90)	-36,92 (3,90)	-43,16 (3,85)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-33,500; -18,200	-44,576; -29,267	-50,709; -35,611	-0,16 [-0,307; -0,020] 0,0255	0,27 [-0,409; -0,123] 0,0003	-0,11 [-0,257; 0,029] 0,1180
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-23,04 (50,73)	-36,22 (50,16)	-41,92 (55,20)	-14,31 [-21,674; -6,945] 0,0001	-18,83 [-26,172; -11,479] < 0,0001	-4,52 [-11,865; 2,834] 0,2283
LS MW (SE)	-23,27 (3,38)	-37,58 (3,39)	-42,10 (3,33)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-29,910; -16,630	-44,229; -30,931	-48,631; -35,559	0,26 [-0,405; -0,118] 0,0004	**-0,36 [-0,500; -0,212]** < 0,0001	-0,11 [-0,251; 0,035] 0,1380

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, ITT = intention-to-treat, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-80: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen **Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere** – **mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Baseline						
n	49	322	325	-		
MW (SD)	109,73 (65,75)	118,21 (71,99)	125,15 (85,41)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-15,43 (43,65)	-35,24 (61,58)	-42,49 (65,44)	-19,40 [-44,370; 5,575] 0,1628	-26,01 [-50,745; -1,269] 0,0366	-6,61 [-16,612; 3,393] 0,2683
LS MW (SE)	-14,23 (8,93)	-33,63 (4,93)	-40,24 (4,80)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-31,732; 3,268	-43,298; -23,962	-49,650; -30,828	-0,33 [-0,633; -0,030] 0,0309	-0,43 [-0,730; -0,126] 0,0054	-0,11 [-0,268; 0,040] 0,1476
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-14,70 (31,88)	-35,41 (50,66)	-41,41 (53,18)	-20,30 [-45,267; 4,677] 0,1373	-25,65 [-50,390; -0,915] 0,0400	-5,36 [-15,360; 4,645] 0,4207
LS MW (SE)	-13,51 (8,93)	-33,80 (4,93)	-39,16 (4,80)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-31,008; 3,992	-43,471; -24,135	-48,571; -29,749	-0,43 [-0,727; -0,123] 0,0058	**-0,52 [-0,826; -0,221] 0,0007**	-0,12 [-0,270; 0,039] 0,1426

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab über 12 Wochen (Tabelle 4-79). Die durchschnittliche monatliche Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere war unter Fremanezumab signifikant verringert. Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (12 Wochen: mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,36; 95 %-KI [-0,500; -0,212]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,11; 95 %-KI [-0,257; 0,029]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,11; 95 %-KI [-0,251; 0,035]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-80). Das KI des Hedges' g lag über 12 Wochen außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (12 Wochen: mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,52; 95 %-KI [-0,826; -0,221]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,11; 95 %-KI [-0,268; 0,040]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,12; 95 %-KI [-0,270; 0,039]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 HALO (CM) – MHD– RCT

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

Tabelle 4-81: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der MHD"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst [7]. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-82: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MHD – **ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MHD – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	375	376	379	-		
MW (SD)	13,31 (5,82)	13,20 (5,47)	12,77 (5,80)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-3,12 (5,67)	-4,58 (5,75)	-4,96 (5,43)	-1,48 [-2,262; -0,696] 0,0002	-1,97 [-2,748; -1,185] < 0,0001	-0,49 [-1,269; 0,293] 0,2209
LS MW (SE)	-2,78 (0,34)	-4,26 (0,34)	-4,74 (0,34)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,448; -2,107	-4,926; -3,587	-5,405; -4,083	-0,25 [-0,398; -0,111] 0,0005	-0,33 [-0,474; -0,187] < 0,0001	-0,07 [-0,211; 0,074] 0,3464
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-2,85 (4,53)	-4,65 (4,86)	-4,82 (4,82)	-1,84 [-2,500; -1,190] < 0,0001	-2,13 [-2,787; -1,478] < 0,0001	-0,29 [-0,941; 0,367] 0,3889
LS MW (SE)	-2,49 (0,30)	-4,34 (0,30)	-4,62 (0,30)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,089; -1,894	-4,934; -3,739	-5,211; -4,036	**-0,38 [-0,528; -0,240]** < 0,0001	**-0,42 [-0,566; -0,278]** < 0,0001	-0,04 [-0,178; 0,108] 0,6302

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-84: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MHD** – **mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MHD – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n	49	322	325	-		
MW (SD)	13,21 (5,94)	13,04 (5,48)	12,58 (5,89)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,87 (4,78)	-4,73 (5,72)	-5,10 (5,51)	-1,68 [-4,018; 0,662] 0,2125	-2,18 [-4,496; 0,134] 0,0699	-0,50 [-1,447; 0,442] 0,4253
LS MW (SE)	-2,66 (0,84)	-4,33 (0,46)	-4,84 (0,45)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-4,296; -1,015	-5,238; -3,429	-5,716; -3,957	-0,33 [-0,633; -0,030] 0,0314	-0,41 [-0,712; -0,109] 0,0077	-0,07 [-0,220; 0,088] 0,4027
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-2,56 (3,88)	-4,71 (4,95)	-4,91 (4,94)	-1,97 [-4,306; 0,374] 0,1199	-2,29 [-4,608; 0,022] 0,0529	-0,33 [-1,271; 0,617] 0,6954
LS MW (SE)	-2,35 (0,84)	-4,31 (0,46)	-4,64 (0,45)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,987; -0,707	-5,217; -3,409	-5,520; -3,761	-0,44 [-0,747; -0,142] 0,0039	-0,49 [-0,789; -0,185] 0,0016	-0,04 [-0,195; 0,114] 0,6074

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied in Monat 3 für beide Fremanezumab-Dosierungen gegenüber Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der MHD, jedoch lag das KI des Hedges' g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,25; 95 %-KI [-0,398; -0,111]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,33; 95 %-KI [-0,474; -0,187]) (Tabelle 4-83). Betrachtet man die gesamte doppelblinde Behandlungsphase über 12 Wochen lag das KI des Hedges' g außerhalb des Irrelevanzbereichs und es zeigte sich ein relevanter positiver Effekt einer Fremanezumab-Behandlung gegenüber Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der MHD (12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,38; 95 %-KI [-0,528; -0,240]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,42; 95 %-KI [-0,566; -0,278]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,07; 95 %-KI [-0,211; 0,074]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,04; 95 %-KI [-0,178; 0,108]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab (Tabelle 4-84). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,33; 95 %-KI [-0,633; -0,030]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,41; 95 %-KI [-0,712; -0,109]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,44; 95 %-KI [-0,747; -0,142]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,49; 95 %-KI [-0,789; -0,185]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,07; 95 %-KI [-0,220; 0,088]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,04; 95 %-KI [-0,195; 0,114]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 HALO (CM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – RCT

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

Tabelle 4-85: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes " Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Die Definition eines Tages mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.5. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-86: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD" 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD" wird somit als „niedrig" eingestuft.

Tabelle 4-87: HALO (CM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,47 [1,206; 1,791] 0,0001	**1,64 [1,354; 1,985] < 0,0001**	1,12 [0,952; 1,307] 0,1750
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	373 (> 99) 108 (29) 265 (71)	376 (100) 160 (43) 216 (57)	377 (> 99) 179 (47) 198 (52)	**1,82 [1,342; 2,461] 0,0001**	**2,22 [1,641; 2,999] < 0,0001**	1,22 [0,916; 1,627] 0,1744
				ARR		
				0,14 [0,068; 0,204] 0,0001	**0,19 [0,117; 0,254] < 0,0001**	0,05 [-0,022; 0,120] 0,1742
Über 12 Wochen						
				RR		
				1,98 [1,554; 2,512] < 0,0001	**2,20 [1,739; 2,779] < 0,0001**	1,11 [0,938; 1,320] 0,2203
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	374 (> 99) 74 (20) 300 (80)	376 (100) 147 (39) 229 (61)	377 (> 99) 164 (43) 213 (56)	**2,60 [1,875; 3,613] < 0,0001**	**3,12 [2,253; 4,324] < 0,0001**	1,20 [0,897; 1,604] 0,2197
				ARR		
				0,19 [0,129; 0,257] < 0,0001	**0,24 [0,173; 0,301] < 0,0001**	0,04 [-0,026; 0,114] 0,2196

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, OR = Odds Ratio, P = Placebo RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-88: HALO (CM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,54 [0,975; 2,444] 0,0641	**1,70 [1,078; 2,686] 0,0225**	1,10 [0,934; 1,302] 0,2502
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 14 (29) 35 (71)	322 (100) 142 (44) 180 (56)	325 (100) 158 (49) 167 (51)	**1,97 [1,022; 3,807] 0,0430**	**2,37 [1,226; 4,562] 0,0102**	1,20 [0,880; 1,634] 0,2496
				ARR		
				0,16 [0,018; 0,293] 0,0270	**0,20 [0,063; 0,338] 0,0043**	0,05 [-0,032; 0,122] 0,2489
Über 12 Wochen						
				RR		
				1,98 [1,120; 3,493] 0,0187	**2,23 [1,267; 3,928] 0,0054**	1,13 [0,944; 1,348] 0,1854
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 10 (20) 39 (80)	322 (100) 130 (40) 192 (60)	325 (100) 148 (46) 177 (54)	**2,64 [1,273; 5,477] 0,0091**	**3,26 [1,574; 6,755] 0,0015**	1,23 [0,904; 1,687] 0,1847
				ARR		
				0,20 [0,075; 0,325] 0,0017	**0,25 [0,126; 0,376] 0,0001**	0,05 [-0,025; 0,128] 0,1838

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es erreichten signifikant mehr Patienten in der ITT unter Fremanezumab und unabhängig von der Dosierung eine Reduktion um ≥ 50 % der MHD (Tabelle 4-87).
Es zeigte sich eine 1,47-mal bzw. 1,64-mal sowie eine 1,98-mal bzw. 2,20-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MHD unter Fremanezumab in Monat 3 sowie über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,47; 95 %-KI [1,206; 1,791]; p = 0,0001; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,64; 95 %-KI [1,354; 1,985]; p < 0,0001; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,98; 95 %-KI [1,554; 2,512]; p < 0,0001; mtl. vs. P + zVTa: RR = 2,20; 95 %-KI [1,739; 2,779]; p < 0,0001). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,12; 95 %-KI [0,952; 1,307]; p = 0,1750; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: RR = 1,11; 95 %-KI [0,938; 1,320]; p = 0,2203).

mITTa

Es erreichten signifikant mehr Patienten in der mITTa unter Fremanezumab-Gabe (außer Monat 3 vierteljährliche Dosierung) eine Reduktion um ≥ 50 % der MHD (Tabelle 4-88).
Es zeigte sich eine 1,70-mal sowie eine 1,98-mal bzw. 2,23-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MHD unter Fremanezumab in Monat 3 sowie über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zu erreichen (Monat 3: mtl. vs. P + zVTa: 1,70; 95 %-KI [1,078; 2,686]; p = 0,0225; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,98; 95 %-KI [1,120; 3,493]; p = 0,0187; mtl. vs. P + zVTa: RR = 2,23; 95 %-KI [1,267; 3,928]; p = 0,0054). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,10; 95 %-KI [0,934; 1,302]; p = 0,2502; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: RR = 1,13; 95 %-KI [0,944; 1,348]; p = 0,1854).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.8 HALO (CM) – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-89: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. • Falls für den Patienten bei ≥ 10 Tagen ab Baseline Wirksamkeitsbewertungen vorlagen, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für < 10 Tage ab Baseline Daten vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet.

Studie	Operationalisierung
	• Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ 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: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	375	376	379	-		
MW (SD)	68,48 (57,03)	66,37 (58,83)	67,97 (53,88)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-15,38 (50,84)	-23,09 (41,01)	-25,78 (46,65)	-8,11 [-14,588; -1,633] 0,0142	-10,42 [-16,890; -3,959] 0,0016	-2,31 [-8,775; 4,148] 0,4825
LS MW (SE)	-15,04 (2,78)	-23,15 (2,78)	-25,47 (2,74)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-20,490; -9,599	-28,600; -17,710	-30,843; -20,094	-0,17 [-0,310; -0,024] 0,0223	-0,21 [-0,356; -0,070] 0,0035	-0,06 [-0,204; 0,082] 0,4012
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-13,92 (41,25)	-23,95 (34,44)	-26,15 (37,52)	-10,73 [-15,962; -5,492] < 0,0001	-12,39 [-17,619; -7,169] < 0,0001	-1,67 [-6,889; 3,555] 0,5313
LS MW (SE)	-13,59 (2,41)	-24,32 (2,41)	-25,98 (2,37)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-18,319; -8,861	-29,047; -19,586	-30,639; -21,327	-0,26 [-0,408; -0,120;] 0,0003	-0,31 [-0,454; -0,167] < 0,0001	-0,06 [-0,204; 0,082] 0,4020

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, ITT = intention-to-treat, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-92: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen **Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n	49	322	325	-		
MW (SD)	61,22 (58,68)	65,35 (59,96)	66,44 (54,16)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-11,63 (28,69)	-22,21 (39,73)	-25,86 (45,11)	-15,14 [-31,613; 1,342] 0,0795	-18,59 [-34,900; -2,276] 0,0207	-3,45 [-10,089; 3,184] 0,4417
LS MW (SE)	-7,28 (5,90)	-22,41 (3,24)	-25,87 (3,15)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-18,848; 4,292	-28,762; -16,066	-32,049; -19,684	-0,27 [-0,576; 0,027] 0,0741	-0,33 [-0,629; -0,026] 0,0330	-0,09 [-0,240; 0,068] 0,2757
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-9,86 (20,98)	-23,02 (33,57)	-25,98 (35,86)	-17,73 [-34,204; -1,249] 0,0314	-20,49 [-36,802; -4,179] 0,0091	-2,76 [-9,401; 3,873] 0,5920
LS MW (SE)	-5,50 (5,90)	-23,23 (3,24)	-25,99 (3,15)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-17,070; 6,070	-29,574; -16,878	-32,173; -19,808	-0,41 [-0,710; -0,106] 0,0081	-0,47 [-0,771; -0,167] 0,0024	-0,09 [-0,239; 0,069] 0,2793

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat, jedoch lag das KI des Hedges' g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,17; 95 %-KI [-0,310; -0,024;]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,21; 95 %-KI [-0,356; -0,070]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,26; 95 %-KI [-0,408; -0,120]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,31; 95 %-KI [-0,454; -0,167]) (Tabelle 4-91). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,06; 95 %-KI [-0,204; 0,082]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,06; 95 %-KI [-0,204; 0,082]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa ein überwiegend signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab (Tabelle 4-92). Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,33; 95 %-KI [-0,629; -0,026]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,41; 95 %-KI [-0,710; -0,106]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,47; 95 %-KI 95 %-KI [-0,771; -0,167). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,09; 95 %-KI [-0,240; 0,068]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,09; 95 %-KI [-0,239; 0,069]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.9 HALO (CM) – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-93: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wie Photophobie, Phonophobie, Übelkeit oder Erbrechen (Auftreten während Kopfschmerzen) wurden anhand des elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-94: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie" 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-95: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	-		
Baseline						
n	375	376	379	-		
MW (SD)	9,16 (6,57)	8,44 (6,51)	8,48 (6,63)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,62 (5,79)	-3,33 (5,55)	-3,14 (5,70)	-0,94 [-1,685; -0,204] 0,0125	-0,73 [-1,469; 0,009] 0,0527	0,21 [-0,525; 0,952] 0,5702
LS MW (SE)	-2,56 (0,32)	-3,50 (0,32)	-3,29 (0,32)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,190; -1,929	-4,136; -2,871	-3,914; -2,666	-0,13 [-0,269; 0,018] 0,0856	-0,09 [-0,233; 0,053] 0,2160	0,03 [-0,108; 0,177] 0,6352
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-2,30 (4,62)	-3,14 (4,78)	-3,06 (4,93)	-1,09 [-1,705; -0,479] 0,0005	-0,97 [-1,581; -0,358] 0,0019	0,12 [-0,488; 0,734] 0,6930
LS MW (SE)	-2,24 (0,28)	-3,33 (0,29)	-3,21 (0,28)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,801; -1,685	-3,895; -2,775	-3,763; -2,661	-0,18 [-0,323; -0,036] 0,0143	-0,16 [-0,302; -0,016] 0,0290	0,02 [-0,126; 0,159] 0,8193

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-96: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n	49	322	325	-		
MW (SD)	8,36 (6,30)	8,55 (6,55)	8,48 (6,64)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,84 (6,06)	-3,22 (5,58)	-3,27 (5,83)	-1,49 [-3,674; 0,691] 0,2448	-1,57 [-3,727; 0,593] 0,2052	-0,08 [-0,954; 0,804] 0,9781
LS MW (SE)	-1,86 (0,78)	-3,35 (0,43)	-3,43 (0,42)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,391; -0,334	-4,203; -2,505	-4,256; -2,602	-0,24 [-0,545; 0,057] 0,1122	-0,24 [-0,544; 0,057] 0,1126	-0,01 [-0,163; 0,145] 0,9114
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,56 (4,53)	-3,07 (4,80)	-3,15 (5,01)	-1,62 [-3,804; 0,561] 0,1899	-1,72 [-3,880; 0,440] 0,1486	-0,10 [-0,977; 0,780] 0,9626
LS MW (SE)	-1,58 (0,78)	-3,20 (0,43)	-3,30 (0,42)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,111; -0,054	-4,053; -2,356	-4,130; -2,476	-0,32 [-0,618; -0,015] 0,0398	-0,32 [-0,622; -0,019] 0,0370	-0,02 [-0,170; 0,138] 0,8359

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen, jedoch lag das KI des Hedges' g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,13; 95 %-KI [-0,269; 0,018]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,09; 95 %-KI [-0,233; 0,053]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,18; 95 %-KI [-0,323; -0,036]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,16; 95 %-KI [-0,302; -0,016]) (Tabelle 4-95). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,03; 95 %-KI [-0,108; 0,177]; p = 0,6352; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,02; 95 %-KI [-0,126; 0,159]; 0,8193).

mITTa

Es bestand kein signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Fremanezumab und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen (Tabelle 4-96). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,24; 95 %-KI [-0,545; 0,057]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,24; 95 %-KI [-0,544; 0,057]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,32; 95 %-KI [-0,618; -0,015]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,32; 95 %-KI [-0,622; -0,019]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,01; 95 %-KI [-0,163; 0,145]; p = 0,9114; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,02; 95 %-KI [-0,170; 0,138]; p = 0,8359).

Tabelle 4-97: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Photophobie oder Phonophobie – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	375	376	379	-		
MW (SD)	11,44 (7,49)	10,52 (7,41)	10,80 (7,50)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,77 (6,06)	-3,32 (5,70)	-4,00 (6,33)	-0,79 [-1,601; 0,022] 0,0566	-1,39 [-2,200; -0,580] 0,0008	-0,60 [-1,410; 0,208] 0,1455
LS MW (SE)	-2,59 (0,35)	-3,38 (0,36)	-3,98 (0,35)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,287; -1,895	-4,078; -2,683	-4,669; -3,294	-0,09 [-0,237; 0,050] 0,2007	-0,20 [-0,341; -0,055;] 0,0067	-0,11 [-0,255; 0,030] 0,1227
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-2,53 (5,16)	-3,40 (4,97)	-3,71 (5,42)	-1,11 [-1,795; -0,418] 0,0017	-1,38 [-2,062; -0,688] < 0,0001	-0,27 [-0,955; 0,418] 0,4427
LS MW (SE)	-2,36 (0,32)	-3,47 (0,32)	-3,73 (0,31)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,985; -1,733	-4,094; -2,838	-4,352; -3,117	-0,17 [-0,315; -0,028;] 0,0191	-0,22 [-0,367; -0,080] 0,0022	-0,06 [-0,203; 0,082] 0,4049

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-98: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Photophobie oder Phonophobie – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n	49	322	325	-		
MW (SD)	10,91 (6,91)	10,52 (7,56)	10,80 (7,48)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,33 (4,55)	-3,30 (5,73)	-4,07 (6,37)	-1,38 [-3,764; 1,012] 0,3674	-2,06 [-4,424; 0,300] 0,1015	-0,69 [-1,645; 0,273] 0,2138
LS MW (SE)	-2,09 (0,85)	-3,47 (0,47)	-4,15 (0,46)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,762; -0,422	-4,394; -2,540	-5,055; -3,252	-0,17 [-0,474; 0,128] 0,2592	-0,28 [-0,583; 0,019] 0,0667	-0,13 [-0,281; 0,027] 0,1069
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,85 (3,91)	-3,40 (5,01)	-3,77 (5,49)	-1,95 [-4,340; 0,436] 0,1343	-2,23 [-4,595; 0,130] 0,0687	-0,28 [-1,239; 0,678] 0,7716
LS MW (SE)	-1,62 (0,85)	-3,57 (0,47)	-3,85 (0,46)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,286; 0,054	-4,495; -2,641	-4,750; -2,947	-0,32 [-0,618; -0,015] 0,0393	-0,36 [-0,662; -0,059] 0,0190	-0,07 [-0,224; 0,084] 0,3714

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab (Tabelle 4-97). Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,20; 95 %-KI [-0,341; -0,055]; 12 Wochen: mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,22; 95 %-KI [-0,367; -0,080]). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,11; 95 %-KI [-0,255; 0,030]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,06; 95 %-KI [-0,203; 0,082]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-98). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,17; 95 %-KI [-0,474; 0,128]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,28; 95 %-KI [-0,583; 0,019]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,32; 95 %-KI [-0,618; -0,015]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,36; 95 %-KI [-0,662; -0,059]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,13; 95 %-KI [-0,281; 0,027]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,07; 95 %-KI [-0,224; 0,084]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.10 HALO (CM) – MAHMD – RCT

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

Tabelle 4-99: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der MAHMD"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Die Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen zur Behandlung von Kopfschmerzen wurde anhand des Kopfschmerztagebuches erfasst. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-100: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der Tage mit Einnahme von Akutmedikation“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-101: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MAHMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAHMD – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	375	376	379	-		
MW (SD)	13,03 (6,92)	13,12 (6,79)	13,09 (7,20)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,75 (6,03)	-4,24 (5,66)	-4,96 (5,50)	-1,46 [-2,228; -0,688] 0,0002	-2,21 [-2,981; -1,444] < 0,0001	-0,75 [-1,523; 0,014] 0,0542
LS MW (SE)	-2,23 (0,34)	-3,69 (0,34)	-4,44 (0,33)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,890; -1,571	-4,348; -3,029	-5,094; -3,793	-0,25 [-0,398; -0,111] 0,0005	**-0,38 [-0,527; -0,239]** < 0,0001	-0,13 [-0,272; 0,014] 0,0767
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-2,45 (4,94)	-4,29 (4,93)	-4,75 (4,78)	-1,81 [-2,456; -1,157] < 0,0001	-2,30 [-2,952; -1,655] < 0,0001	-0,50 [-1,145; 0,151] 0,1328
LS MW (SE)	-1,93 (0,30)	-3,74 (0,30)	-4,24 (0,30)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,526; -1,343	-4,332; -3,150	-4,820; -3,656	**-0,37 [-0,516; -0,228]** < 0,0001	**-0,47 [-0,617; -0,328]** < 0,0001	-0,09 [-0,237; 0,048] 0,1942

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MAHMD = monthly acute headache medication days, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-102: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MAHMD **– mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAHMD – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n	49	322	325	-		
MW (SD)	12,54 (6,22)	12,97 (6,85)	12,83 (7,31)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,22 (7,69)	-4,41 (5,56)	-5,04 (5,63)	-1,46 [-3,737; 0,818] 0,2899	-2,15 [-4,402; 0,106] 0,0656	-0,69 [-1,608; 0,230] 0,1846
LS MW (SE)	-2,01 (0,81)	-3,47 (0,45)	-4,15 (0,44)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,602; -0,409	-4,344; -2,586	-5,010; -3,298	-0,37 [-0,673; -0,070] 0,0158	-0,47 [-0,776; -0,172] 0,0021	-0,11 [-0,267; 0,042] 0,1530
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,98 (5,76)	-4,40 (4,95)	-4,82 (4,90)	-1,69 [-3,970; 0,585] 0,1897	-2,17 [-4,424; 0,083] 0,0620	-0,48 [-1,397; 0,441] 0,4420
LS MW (SE)	-1,76 (0,81)	-3,45 (0,45)	-3,93 (0,44)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,357; -0,163	-4,332; -2,573	-4,786; -3,074	-0,48 [-0,780; -0,175] 0,0020	**-0,56 [-0,868; -0,262]** 0,0003	-0,09 [-0,239; 0,069] 0,2789

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MAHMD = monthly acute headache medication days, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab in Monat 3 und monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab über 12 Wochen (Tabelle 4-101). Die MAHMD waren unter Fremanezumab signifikant geringer. Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,38; 95 %-KI [-0,527; -0,239]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,37; 95 %-KI [-0,516; -0,228]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,47; 95 %-KI [-0,617; -0,328]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,13; 95 %-KI [-0,272; 0,014]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,09; 95 %-KI [-0,237; 0,048]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab über 12 Wochen (Tabelle 4-208). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit im klinisch relevanten Bereich (12 Wochen: mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,56; 95 %-KI [-0,868; -0,262]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,11; 95 %-KI [-0,267; 0,042]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,09; 95 %-KI [-0,239; 0,069]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.11 HALO (CM) – Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-103: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Die Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation (Triptane oder Ergotamine) zur Behandlung von Kopfschmerzen wurde anhand des Kopfschmerztagebuches erfasst. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-104: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-105: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N*	**192**	**208**	**187**	**-**		
Baseline						
n	192	208	187	-		
MW (SD)	10,65 (6,30)	11,30 (6,18)	11,14 (5,99)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,78 (4,53)	-3,86 (5,25)	-4,40 (4,51)	-1,88 [-2,766; -0,999] < 0,0001	-2,57 [-3,473; -1,658] < 0,0001	-0,68 [-1,573; 0,208] 0,1328
LS MW (SE)	-1,33 (0,40)	-3,21 (0,39)	-3,90 (0,39)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,114; -0,548	-3,976; -2,452	-4,664; -3,128	**-0,42 [-0,621; -0,224]** < 0,0001	**-0,58 [-0,785; -0,374]** < 0,0001	-0,11 [-0,308; 0,087] 0,2745
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,65 (3,52)	-4,04 (4,66)	-4,46 (4,27)	-2,23 [-2,981; -1,485] < 0,0001	-2,79 [-3,561; -2,024] < 0,0001	-0,56 [-1,314; 0,195] 0,1456
LS MW (SE)	-1,18 (0,36)	-3,41 (0,35)	-3,97 (0,35)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,882; -0,469	-4,098; -2,720	-4,656; -3,281	**-0,58 [-0,777; -0,377]** < 0,0001	**-0,72 [-0,928; -0,513]** < 0,0001	-0,09 [-0,292; 0,103] 0,3503

* Patienten, die zu Baseline migränespezifische Akutmedikation einnahmen

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-106: HALO (CM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n	49	322	325	-		
MW (SD)	6,62 (7,65)	5,79 (7,04)	5,09 (6,79)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,85 (5,77)	-2,06 (4,45)	-2,06 (3,79)	-1,03 [-2,493; 0,441] 0,2295	-1,31 [-2,765; 0,136] 0,0852	-0,29 [-0,884; 0,306] 0,4907
LS MW (SE)	-0,50 (0,53)	-1,53 (0,29)	-1,82 (0,28)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,532; 0,528	-2,099; -0,956	-2,370; -1,263	-0,26 [-0,561; 0,041] 0,0905	-0,29 [-0,596; 0,007] 0,0552	0,00 [-0,154; 0,154] 1,0000
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,75 (4,31)	-2,14 (4,10)	-2,10 (3,71)	-1,20 [-2,667; 0,268] 0,1341	-1,45 [-2,901; 0,000] 0,0500	-0,25 [-0,846; 0,344] 0,5834
LS MW (SE)	-0,41 (0,53)	-1,61 (0,29)	-1,86 (0,28)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,439; 0,620	-2,180; -1,037	-2,413; -1,307	-0,34 [-0,638; -0,035] 0,0289	-0,36 [-0,657; -0,054] 0,0209	0,01 [-0,144; 0,164] 0,8966

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = intention-to-treat Population a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-105). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,42; 95 %-KI [-0,621; -0,224]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,58; 95 %-KI [-0,785; -0,374]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,58; 95 %-KI [-0,777; -0,377]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,72; 95 %-KI [-0,928; -0,513]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,11; 95 %-KI [-0,308; 0,087]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,09; 95 %-KI [-0,292; 0,103]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-106). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,26; 95 %-KI [-0,561; 0,041]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,29; 95 %-KI [-0,596; 0,007]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,34; 95 %-KI [-0,638; -0,035]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,36; 95 %-KI [-0,657; -0,054]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,00; 95 %-KI [-0,154; 0,154]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,01; 95 %-KI [-0,144; 0,164]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.12 HALO (CM) – HIT-6 – RCT

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

Tabelle 4-107: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im HIT-6"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen in der klinischen Praxis und in klinischen Studien etabliert [16]. Der Fragebogen misst die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf die sozialen Fähigkeiten, Rollenfunktion, Vitalität, kognitive Funktion und psychische Belastbarkeit und erfasst demnach die subjektive Beurteilung der Kopfschmerzen durch den Patienten[18]. Er bewertet auch den Schweregrad der Kopfschmerzen. Der HIT-6 hat sich als zuverlässiges und valides Instrument zur Beurteilung der Auswirkungen von Kopfschmerzen bei Patienten mit Migräne erwiesen [17; 18]. Inhalt des innerhalb der HALO (CM)-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: 1. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft sind die Schmerzen stark? 2. Wie oft werden Sie durch Kopfschmerzen in Ihren normalen täglichen Aktivitäten eingeschränkt, z. B. in der Hausarbeit, im Beruf, in der Schule/im Studium oder bei Kontakten und Unternehmungen mit anderen Menschen? 3. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wünschen Sie sich, dass Sie sich hinlegen könnten? 4. Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen zu müde zum Arbeiten oder für Ihre täglichen Aktivitäten? 5. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen gereizt oder hatten alles satt? 6. Wie oft haben Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf die Arbeit oder die täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? Patienten bewerten diese 6 Fragen wie folgt (Gewichtung in Klammern): nie (6), selten (8), manchmal (10), sehr oft (11), immer (13). Der Gesamtscore beträgt 36 (keine Kopfschmerzen) bis 78 (sehr starke Kopfschmerzen) [19]. Erhebungszeitraum: Die Erfassung des HIT-6 erfolgte zu 2 Zeitpunkten: Monat 0/1. Dosis (Tag 0 + 3 Tage) und Monat 3/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 84 ± 3 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten.

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 4-108: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-109: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**375**	**376**	**379**
Baseline			
n (%)	373 (> 99)	370 (98)	377 (> 99)
Monat 3			
n (%)	336 (90)	344 (91)	339 (89)

CM = chronische Migräne, HIT = 6-Item Headache Impact Test, ITT = intention-to-treat N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-110: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6– mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**49**	**322**	**325**
Baseline			
n (%)	49 (100)	317 (98)	324 (100)
Monat 3			
n (%)	48 (98)	288 (89)	288 (89)

CM = chronische Migräne, HIT = 6-Item Headache Impact Test, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-111: HALO (CM) – Ergebnisse für „Veränderung im **HIT-6 – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	373	370	377	-		
MW (SD)	64,12 (4,80)	64,29 (4,74)	64,59 (4,42)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-4,06 (5,61)	-5,99 (6,94)	-6,44 (7,28)	-1,86 [-2,783; -0,941] < 0,0001	-2,18 [-3,102; -1,267] < 0,0001	-0,32 [-1,241; 0,597] 0,4914
LS MW (SE)	-4,42 (0,43)	-6,28 (0,43)	-6,60 (0,42)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-5,261; -3,572	-7,124; -5,434	-7,431; -5,771	-0,31 [-0,451; -0,161] < 0,0001	**-0,37 [-0,510; -0,221]** < 0,0001	-0,06 [-0,207; 0,080] 0,3891

CM = chronische Migräne, HIT = 6-Item Headache Impact Test, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MD = Mittelwertdifferenz, MW = least square Mittelwert, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-112: HALO (CM) – Ergebnisse für „Veränderung im **HIT-6 – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n	49	317	324	-		
MW (SD)	62,98 (5,36)	64,18 (4,85)	64,56 (4,49)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-3,90 (5,46)	-5,82 (7,00)	-6,08 (7,25)	-2,79 [-6,015; 0,441] 0,1063	-2,87 [-6,069; 0,327] 0,0888	-0,08 [-1,338; 1,171] 0,9866
LS MW (SE)	-3,66 (1,14)	-6,45 (0,65)	-6,53 (0,63)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-5,891; -1,430	-7,722; -5,174	-7,772; -5,291	-0,28 [-0,583; 0,020] 0,0677	-0,31 [-0,610; -0,008] 0,0445	-0,04 [-0,191; 0,118] 0,6447

CM = chronische Migräne, HIT = 6-Item Headache Impact Test, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, mITTa = modified intention-to-treat, MD = Mittelwertdifferenz, MMD = monthly migraine days, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Die Rücklaufquote betrug mindestens 89 % (Tabelle 4-109). Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-111). Die Patienten waren unter monatlicher Fremanezumab-Gabe signifikant weniger durch Kopfschmerzen in ihren täglichen Aktivitäten beeinträchtigt. Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,37; 95 %-KI [-0,510; -0,221]). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,06; 95 %-KI [-0,207; 0,080]).

mITTa

Die Rücklaufquote betrug mindestens 89 % (Tabelle 4-110). Es zeigte sich in der mITTa kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab (Tabelle 4-112). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,28; 95 %-KI [-0,583; 0,020]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,31; 95 %-KI [-0,610; 0,008]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,04; 95 %-KI [-0,191; 0,118]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.13 HALO (CM) – HIT-6-Responder – RCT

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

Tabelle 4-113: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "HIT-6 Responder"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Der HIT-6 wurde von Kosinski et al. (2003) als Kurzform für die verlässliche Bewertung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen in der klinischen Praxis und in klinischen Studien etabliert [16]. Der Fragebogen misst die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf die sozialen Fähigkeiten, Rollenfunktion, Vitalität, kognitive Funktion und psychische Belastbarkeit und erfasst demnach die subjektive Beurteilung der Kopfschmerzen durch den Patienten[18]. Er bewertet auch den Schweregrad der Kopfschmerzen. Der HIT-6 hat sich als zuverlässiges und valides Instrument zur Beurteilung der Auswirkungen von Kopfschmerzen bei Patienten mit Migräne erwiesen [17; 18]. Inhalt des innerhalb der HALO (CM)-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: 1. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft sind die Schmerzen stark? 2. Wie oft werden Sie durch Kopfschmerzen in Ihren normalen täglichen Aktivitäten eingeschränkt, z. B. in der Hausarbeit, im Beruf, in der Schule/im Studium oder bei Kontakten und Unternehmungen mit anderen Menschen? 3. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wünschen Sie sich, dass Sie sich hinlegen könnten? 4. Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen zu müde zum Arbeiten oder für Ihre täglichen Aktivitäten? 5. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen gereizt oder hatten alles satt? 6. Wie oft haben Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf die Arbeit oder die täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? Patienten bewerten diese 6 Fragen wie folgt (Gewichtung in Klammern): nie (6), selten (8), manchmal (10), sehr oft (11), immer (13). Der Gesamtscore beträgt 36 (keine Kopfschmerzen) bis 78 (sehr starke Kopfschmerzen) [19]. <u>Responsekriterium (klinische Relevanz):</u> Aufgrund der Studie von Smelt (2014), nach der eine pro Patient individuell bewertete Veränderung um 2,5 Punkte als klinisch relevant bezeichnet werden kann, wurde als konservativer Ansatz ein Responderkriterium von fünf Punkten gewählt. Eine Verbesserung von ≥ 5 Punkte wird demnach als klinisch relevant angesehen [19]. Die Analysen wurden post hoc durchgeführt. <u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung des HIT-6 erfolgte zu 2 Zeitpunkten: Monat 0/1. Dosis (Tag 0 + 3 Tage) und Monat 3/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 84 ± 3 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-114: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HIT-6 Responder“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HIT-6 Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6 Responder“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-115: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6 – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**375**	**376**	**379**
Baseline			
n (%)	373 (> 99)	370 (98)	377 (> 99)
Monat 3			
n (%)	336 (90)	344 (91)	339 (89)
CM = chronische Migräne, HIT = 6-Item Headache Impact Test, ITT = intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]			

Tabelle 4-116: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6 – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**49**	**322**	**325**
Baseline			
n (%)	49 (100)	317 (98)	324 (100)
Monat 3			
n (%)	48 (98)	288 (89)	288 (89)
CM = chronische Migräne, HIT = 6-Item Headache Impact Test, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]			

Tabelle 4-117: HALO (CM) – Ergebnisse für „**HIT-6 Responder – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6-Responder – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,30 [1,111; 1,512] 0,0010	**1,28 [1,096; 1,492] 0,0018**	0,99 [0,862; 1,129] 0,8419
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	373 (> 99) 154 (41) 219 (59)	370 (98) 198 (54) 172 (46)	377 (> 99) 199 (53) 178 (47)	**1,64 [1,225; 2,188] 0,0009**	**1,59 [1,191; 2,122] 0,0016**	0,97 [0,729; 1,295] 0,8419
				ARR		
				0,12 [0,051; 0,194] 0,0008	**0,11 [0,044; 0,186] 0,0016**	-0,01 [-0,079; 0,064] 0,8419

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-118: HALO (CM) – Ergebnisse für „**HIT-6 Responder – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 Responder – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,33 [0,924; 1,927] 0,1241	1,27 [0,875; 1,830] 0,2108	0,95 [0,813; 1,106] 0,5006
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 19 (39) 30 (61)	317 (98) 164 (52) 153 (48)	324 (100) 159 (49) 165 (51)	1,69 [0,915; 3,132] 0,0938	1,52 [0,823; 2,813] 0,1807	0,90 [0,660; 1,225] 0,5006
				ARR		
				0,13 [-0,018; 0,277] 0,0842	0,10 [-0,044; 0,250] 0,1694	-0,03 [-0,104; 0,051] 0,5004

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, mITTa = modified intention-to-treat a, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA

ITT

Die Compliance der Patienten bzgl. der Eintragungen in den HIT-6-Fragebogen lag in der ITT bei mindestens 89 % (Tabelle 4-115). Es erreichten signifikant mehr Patienten unter Fremanezumab und unabhängig von der Dosierung eine klinisch relevante Verbesserung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung (Tabelle 4-117).

Es zeigte sich eine 1,30-mal bzw. 1,28-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung unter Fremanezumab in Monat 3 zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,30; 95 %-KI [1,111; 1,512]; p = 0,0010; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,28; 95 %-KI [1,096; 1,492]; p = 0,0018). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 0,99; 95 %-KI [0,862; 1,129]; p = 0,8419).

mITTa

Die Compliance der Patienten bzgl. der Eintragungen in den HIT-6-Fragebogen lag in der mITTa bei mindestens 89 % (Tabelle 4-116). Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied in Bezug auf eine klinisch relevante Verbesserung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,33; 95 %-KI [0,924; 1,927]; p = 0,1241; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,27; 95 %-KI [0,875; 1,830]; p = 0,2108) (Tabelle 4-118).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.14 HALO (CM) – VAS des EQ-5D-5L – RCT

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

Tabelle 4-119: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung der VAS des EQ-5D-5L"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Beim EQ-5D-5L handelt es sich um einen generischen (krankheitsübergreifenden) Fragebogen zum Selbstausfüllen durch den Patienten, mit dem der gesundheitliche Zustand über ein breites Spektrum an gesundheitlichen Problemen und Behandlungen beurteilt werden kann. Im ersten Abschnitt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von 5 Dimensionen beurteilt: Inhalt des innerhalb der HALO (CM)-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: Der Patient bewertet den aktuellen Gesundheitszustand (von heute) anhand: 1. Beweglichkeit/Mobilität 2. Für sich selbst sorgen 3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten) 4. Schmerzen/körperliche Beschwerden 5. Angst/Niedergeschlagenheit Jeder Dimension wird ein Score von 1 bis 5 zugewiesen: (1) keine, (2) leichte, (3) mittelschwere, (4) schwere und (5) extreme Probleme. Der zweite Abschnitt umfasst eine vertikale visuelle Analogskala (VAS) von 20 cm Länge, deren Score von 0 (schlechteste Gesundheit) bis 100 (beste Gesundheit) reicht [43]. Im vorliegenden Dossier wird nur die VAS des EQ-5D-5L vorgelegt. Erhebungszeitraum: Erfassung des EQ-5D-5L zu 2 Zeitpunkten: Monat 0/1. Dosis (Tag 0 + 3 Tage) und Monat 3/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 84 ± 3 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten.

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 4-120: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-121: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**EQ-5D-5L VAS – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D-5L VAS – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**375**	**376**	**379**
Baseline			
n (%)	374 (> 99)	373 (> 99)	377 (> 99)
Monat 3			
n (%)	337 (90)	345 (92)	341 (90)

CM = chronische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, ITT = intention-to-treat N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, P = Placebo, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-122: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**EQ-5D-5L VAS – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D-5L VAS – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**49**	**322**	**325**
Baseline			
n (%)	49 (100)	320 (99)	324 (100)
Monat 3			
n (%)	48 (98)	292 (91)	290 (89)

CM = chronische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-123: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VAS des EQ-5D-5L – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	374	373	377	-		
MW (SD)	72,17 (18,40)	71,99 (18,23)	73,41 (18,14)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	2,93 (18,07)	5,00 (17,21)	4,55 (19,10)	1,97 [-0,196; 4,135] 0,0746	2,33 [0,168; 4,489] 0,0347	0,36 [-1,804; 2,522 0,7446
LS MW (SE)	1,89 (1,01)	3,86 (1,01)	4,22 (1,00)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-0,095; 3,876	1,873; 5,847	2,263; 6,176	0,12 [-0,026; 0,261] 0,1083	0,09 [-0,056; 0,231] 0,2308	-0,02 [-0,168; 0,118] 0,7356

CM = chronische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-124: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VAS des EQ-5D-5L – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n	49	320	324	-		
MW (SD)	74,65 (19,03)	72,12 (18,41)	73,89 (18,02)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	3,12 (17,33)	4,83 (17,20)	4,90 (18,87)	-5,36 [-12,346; 1,617] 0,1687	-4,14 [-11,046; 2,762] 0,3367	1,22 [-1,485; 3,931] 0,5388
LS MW (SE)	7,13 (2,45)	1,77 (1,40)	2,99 (1,37)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	2,321; 11,944	-0,987; 4,522	0,308; 5,673	0,1 [-0,202; 0,400] 0,5183	0,1 [-0,205; 0,396] 0,5350	0,0 [-0,151; 0,158] 0,9608

CM = chronische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Die Rücklaufquote der VAS des EQ-5D-5L betrug mindestens 90 % (Tabelle 4-121). Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes, jedoch lag das KI des Hedges’ g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,12; 95 %-KI [-0,026; 0,261]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,09; 95 %-KI [-0,056; 0,231]) (Tabelle 4-123). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = -0,02; 95 %-KI [-0,168; 0,118]).

mITTa

Die Rücklaufquote der VAS des EQ-5D-5L betrug mindestens 89 % (Tabelle 4-122). Es bestand kein signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen beiden Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes. Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,1; 95 %-KI [-0,202; 0,400]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,1; 95 %-KI [-0,205; 0,396]) (Tabelle 4-124). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,0; 95 %-KI [-0,151; 0,158]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.15 HALO (CM) – WPAI – RCT

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

Tabelle 4-125: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im WPAI"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Mit der generischen (krankheitsübergreifenden) Version V2.1 des WPAI werden die Auswirkungen beurteilt, die die Gesundheit auf die Produktivität am Arbeitsplatz und auf die alltäglichen Tätigkeiten hat. Mit den krankheitsspezifischen Versionen des WPAI können Prüfärzte die Beeinträchtigungen der Produktivität und der Aktivität bei spezifischen Erkrankungen quantifizieren. Zuerst wird der Erwerbsstatus des Befragten ermittelt. Anschließend werden drei offene Fragen zu folgenden Punkten gestellt: (1) durch gesundheitliche Probleme (bzw. die spezifische Erkrankung) bedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz (in Stunden); (2) anderweitig bedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz (in Stunden); (3) tatsächliche Arbeitszeit (in Stunden). Zwei zusätzliche Fragen betreffen die gesundheitliche Beeinträchtigung der Produktivität, und zwar die Produktivität am Arbeitsplatz sowie die Produktivität bei alltäglichen Tätigkeiten außerhalb der Arbeit. Die einzelnen Items des WPAI werden auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 11 (vollständige Beeinträchtigung) eingestuft [20]. Inhalt des innerhalb der HALO (CM)-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: 1. Arbeiten Sie momentan (bezahlte Arbeit)? Die nächsten Fragen betreffen die letzten sieben Tage: 2. Wie viele Arbeitsstunden haben Sie in den letzten sieben Tagen auf Grund Ihrer gesundheitlichen Probleme versäumt? 3. Wie viele Arbeitsstunden haben Sie in den letzten sieben Tagen aus anderen Gründen (wie z. B. Urlaub, Feiertage, Zeit zur Teilnahme an dieser Studie) versäumt? 4. Wie viele Stunden haben Sie in den letzten sieben Tagen tatsächlich gearbeitet? 5. Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Produktivität bei der Arbeit ausgewirkt? [Bewertung von 0 (keine Auswirkung) bis 10 (Arbeit verhindert)] 6. Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit? [Bewertung von 0 (keine Auswirkung) bis 10 (Arbeit verhindert)] Die Subskalen umfassen: 1. % der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus) 2. % der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus) 3. % der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen 4. % der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen <u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung des WPAI erfolgte zu 2 Zeitpunkten: Monat 0/1. Dosis (Tag 0 + 3 Tage) und Monat 3/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 84 ± 3 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten.

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 4-126: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im WPAI“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im WPAI“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Domäne: Absentismus

Tabelle 4-127: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Absentismus) – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Absentismus) – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**375**	**376**	**379**
Baseline			
n* (%)	278 (74)	266 (71)	266 (70)
Monat 3			
n (%)	255 (68)	254 (68)	253 (67)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population in Arbeitsverhältnis, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 67 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-127). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline“), beträgt die Rücklaufquote mindestens 91 % (255 von 278 Patienten).

Tabelle 4-128: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Absentismus) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Absentismus) – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**49**	**322**	**325**
Baseline			
n* (%)	42 (86)	231 (72)	225 (69)
Monat 3			
n (%)	40 (82)	202 (63)	186 (57)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 57 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-128). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline“), beträgt die Rücklaufquote mindestens 83 % (186 von 225 Patienten).

Tabelle 4-129: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Absentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Absentismus) – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n*	278	266	266	-		
MW (SD)	8,72 (15,05)	9,96 (17,76)	9,81 (17,71)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	1,53 (19,08)	-0,56 (19,42)	-1,81 (20,60)	-1,62 [-4,630; 1,396] 0,2924	-2,86 [-5,875; 0,147] 0,0623	-1,25 [-4,291; 1,798] 0,4219
LS MW (SE)	1,16 (1,38)	-0,46 (1,41)	-1,70 (1,38)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,546; 3,869	-3,226; 2,314	-4,409; 1,004	-0,11 [-0,277; 0,060] 0,2069	-0,17 [-0,337; 0,000] 0,0500	-0,06 [-0,233; 0,107] 0,4696

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-130: HALO (CM) – Ergebnisse für „Veränderung im **WPAI (Absentismus) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Absentismus) – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n*	42	231	225	-		
MW (SD)	9,73 (19,15)	9,53 (16,81)	9,78 (17,51)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,81 (14,42)	0,24 (19,98)	-1,60 (18,74)	-2,07 [-11,780; 7,637] 0,8706	-3,76 [-13,361; 5,845] 0,6279	-1,69 [-5,552; 2,179] 0,5610
LS MW (SE)	0,92 (3,32)	-1,15 (1,98)	-2,84 (1,94)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-5,601; 7,437	-5,048; 2,741	-6,658; 0,978	0,11 [-0,223; 0,435] 0,5267	0,01 [-0,318; 0,341] 0,9452	-0,09 [-0,278; 0,089] 0,3118

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich in der ITT kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-129). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,11; 95 %-KI [-0,277; 0,060]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,17; 95 %-KI [-0,337; 0,000]. Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,06; 95 %-KI [-0,233; 0,107]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-130). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,11; 95 %-KI [-0,223; 0,435]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,01; 95 %-KI [-0,318; 0,341]. Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,09; 95 %-KI [-0,278; 0,089]).

Domäne: Präsentismus

Tabelle 4-131: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Präsentismus) – ITT-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**375**	**376**	**379**
Baseline			
n* (%)	276 (74)	263 (70)	262 (69)
Monat 3			
n (%)	252 (67)	249 (66)	249 (66)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population in Arbeitsverhältnis, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 66 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-131). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline"), beträgt die Rücklaufquote mindestens 91 % (252 von 276 Patienten).

Tabelle 4-132: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Präsentismus) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**49**	**322**	**325**
Baseline			
n* (%)	41 (84)	229 (71)	222 (68)
Monat 3			
n (%)	39 (80)	195 (61)	181 (56)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 56 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-132). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline“), beträgt die Rücklaufquote mindestens 81 % (181 von 222 Patienten).

Tabelle 4-133: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Präsentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n*	276	263	262	-		
MW (SD)	37,93 (23,64)	40,30 (23,60)	37,40 (22,71)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-6,78 (24,53)	-13,35 (24,09)	-10,99 (26,76)	-5,37 [-9,024; -1,716] 0,0040	-4,63 [-8,279; -0,974] 0,0131	0,74 [-2,958; 4,446] 0,6935
LS MW (SE)	-7,61 (1,68)	-12,98 (1,72)	-12,24 (1,69)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-10,913; -4,306	-16,352; -9,607	-15,545; -8,927	-0,27 [-0,440; -0,101] 0,0018	-0,16 [-0,334; 0,005] 0,0570	0,09 [-0,079; 0,264] 0,2898

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-134: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Präsentismus) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n*	41	229	222	-		
MW (SD)	38,78 (25,12)	40,31 (23,37)	36,67 (22,61)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-7,56 (21,07)	-13,54 (23,90)	-10,63 (26,41)	-7,81 [-19,608; 3,990] 0,2659	-6,98 [-18,652; 4,682] 0,3378	0,82 [-3,885; 5,534] 0,9109
LS MW (SE)	-5,94 (4,04)	-13,75 (2,40)	-12,92 (2,35)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-13,881; 2,007	-18,457; -9,035	-17,539; -8,304	-0,25 [-0,587; 0,079] 0,1354	-0,12 [-0,453; 0,214] 0,4831	0,12 [-0,069; 0,300] 0,2207

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-133). Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,27; 95 %-KI [-0,440; -0,101]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,16; 95 %-KI [-0,334; 0,005]). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,09; 95 %-KI [-0,079; 0,264]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-134). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,25; 95 %-KI [-0,587; 0,079]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,12; 95 %-KI [-0,453; 0,214]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,12; 95 %-KI [-0,069; 0,300]).

Domäne: Gesamteinschränkung

Tabelle 4-135: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**375**	**376**	**379**
Baseline			
n* (%)	276 (74)	263 (70)	262 (69)
Monat 3			
n (%)	252 (67)	249 (66)	249 (66)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population in Arbeitsverhältnis, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 66 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-135). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline"), beträgt die Rücklaufquote mindestens 91 % (252 von 276 Patienten).

Tabelle 4-136: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**49**	**322**	**325**
Baseline			
n* (%)	41 (84)	229 (71)	222 (68)
Monat 3			
n (%)	39 (80)	195 (61)	181 (56)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 56 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-136). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline“), beträgt die Rücklaufquote mindestens 81 % (181 von 222 Patienten).

Tabelle 4-137: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n*	276	263	262	-		
MW (SD)	41,67 (25,25)	44,48 (25,27)	41,45 (24,46)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-5,78 (27,31)	-14,26 (24,54)	-12,17 (28,65)	-7,16 [-11,168; -3,153] 0,0005	-6,61 [-10,612; -2,601] 0,0013	0,55 [-3,505; 4,614] 0,7887
LS MW (SE)	-6,75 (1,85)	-13,91 (1,88)	-13,36 (1,85)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-10,377; -3,128	-17,612; -10,215	-16,988; -9,729	-0,33 [-0,496; -0,156] 0,0002	-0,23 [-0,398; -0,059] 0,0083	0,08 [-0,093; 0,250] 0,3688

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-138: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Baseline						
n*	41	229	222	-		
MW (SD)	42,15 (26,77)	44,49 (24,92)	40,87 (24,42)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-8,23 (22,54)	-14,27 (24,09)	-11,96 (28,27)	-8,41 [-21,090; 4,270] 0,2645	-7,91 [-20,441; 4,627] 0,3000	0,50 [-4,555; 5,560] 0,9703
LS MW (SE)	-7,10 (4,34)	-15,51 (2,58)	-15,00 (2,52)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-15,634; 1,439	-20,568; -10,447	-19,964; -10,044	-0,25 [-0,585; 0,081] 0,1375	-0,14 [-0,469; 0,198] 0,4260	0,09 [-0,097; 0,273] 0,3508

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-137). Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,33; 95 %-KI [-0,496; -0,156]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,23; 95 %-KI [-0,398; -0,059]. Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,08; 95 %-KI [-0,093; 0,250]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab (Tabelle 4-138). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,25; 95 %-KI [-0,585; 0,081]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,14; 95 %-KI [-0,469; 0,198]. Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,09; 95 %-KI [-0,097; 0,273]).

Domäne: Aktivitätseinschränkung

Tabelle 4-139: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**375**	**376**	**379**
Baseline			
n (%)	374 (> 99)	373 (> 99)	377 (> 99)
Monat 3			
n (%)	337 (90)	345 (92)	341 (90)

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population in Arbeitsverhältnis, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 90 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-139).

Tabelle 4-140: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**49**	**322**	**325**
Baseline			
n (%)	49 (100)	320 (99)	324 (100)
Monat 3			
n (%)	48 (98)	292 (91)	290 (89)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 89 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-140).

Tabelle 4-141: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	374	373	377	-		
MW (SD)	44,57 (24,66)	44,72 (24,43)	45,20 (23,22)			
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	-9,63 (25,67)	-13,67 (27,57)	-12,47 (28,63)	LS MD		
				-3,97 [-7,390; -0,545] 0,0231	-2,46 [-5,875; 0,953] 0,1575	1,51 [-1,910; 4,923] 0,3871
LS MW (SE)	-10,01 (1,60)	-13,98 (1,61)	-12,47 (1,58)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-13,160; -6,865	-17,129; -10,831	-15,572; -9,375	-0,15 [-0,296; -0,008] 0,0381	-0,10 [-0,248; 0,039] 0,1526	0,04 [-0,100; 0,186] 0,5569

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-142: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n	49	320	324	-		
MW (SD)	41,22 (25,38)	44,62 (24,17)	44,75 (23,43)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-7,55 (25,46)	-13,88 (26,28)	-11,11 (27,59)	-6,82 [-18,220; 4,588] 0,3395	-3,95 [-15,236; 7,341] 0,6899	2,87 [-1,547; 7,284] 0,2794
LS MW (SE)	-8,19 (4,02)	-15,01 (2,29)	-12,14 (2,23)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-16,080; -0,305	-19,501; -10,516	-16,521; -7,759	-0,24 [-0,543; 0,060] 0,1163	-0,13 [-0,431; 0,171] 0,3965	0,10 [-0,052; 0,257] 0,1930

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-141). Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,15; 95 %-KI [-0,296; -0,008]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,10; 95 %-KI [-0,248; 0,039]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,04; 95 %-KI [-0,100; 0,186]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-142). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,24; 95 %-KI [-0,543; 0,060]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,13; 95 %-KI [-0,431; 0,171]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,10; 95 %-KI [-0,052; 0,257]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.16 HALO (CM) – MSQoL – RCT

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

Tabelle 4-143: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im MSQoL"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Das MSQoL Questionnaire Version 2.1 ist ein 14-teiliger Fragebogen, der die Auswirkungen von Migräne und einer Migränebehandlung in Bezug auf die Lebensqualität eines Patienten in den letzten 4 Wochen untersucht. Es ist ein zuverlässiges und valides Instrument in der Beurteilung der Lebensqualität bei CM und EM [43]. Der MSQoL misst anhand von: • Domäne „Einschränkung der Rollenfunktion" 7 Items: Inwieweit ist die Ausübung normaler Aktivitäten durch Migräne eingeschränkt? • Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion" 4 Items: Inwieweit verhindert die Migräne einen normalen Grad an Aktivitäten? • Domäne „emotionale Funktion" 3 Items: Was sind die emotionalen Auswirkungen von Migräne? Inhalt des innerhalb der HALO (CM)-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: Der Patient bewertet alle Migräneanfälle in den letzten 4 Wochen mit (1) nie, (2) selten, (3) manchmal, (4) ziemlich oft, (5) meistens, (6) immer. 1. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihr Verhalten gegenüber Ihrer Familie, Freunden und anderen, die Ihnen nahestehen, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 2. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Freizeitbeschäftigungen, wie etwa Lesen oder körperliche Betätigung, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 3. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne Schwierigkeiten, Ihre Arbeit zu tun oder Ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 4. Wie oft hat Migräne Sie in den letzten 4 Wochen davon abgehalten, bei der Arbeit oder zu Hause so viel zu schaffen wie sonst? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 5. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf Ihre Arbeit oder täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 6. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne zu müde zur Arbeit oder für die täglichen Aktivitäten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 7. Wie oft haben Sie sich in den letzten 4 Wochen wegen Migräne weniger tatkräftig gefühlt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 8. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen von der Arbeit fernbleiben oder tägliche Aktivitäten absagen, weil Sie Migräne hatten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 9. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen, wenn Sie Migräne hatten, Hilfe benötigt bei der Bewältigung von Routineaufgaben wie alltäglichen Hausarbeiten, bei der Erledigung von Dingen, die getan werden mussten, beim Einkaufen oder sich um andere kümmern? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 10. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen die Arbeit oder tägliche Aktivitäten unterbrechen, um etwas gegen Migränesymptome zu tun? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 11. Wie oft konnten Sie in den letzten 4 Wochen nicht an Aktivitäten mit anderen

Studie	Operationalisierung
	Menschen wie Festen oder Essen mit Freunden teilnehmen, weil Sie Migräne hatten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 12. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer Migräne frustriert oder hatten alles satt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 13. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen das Gefühl, dass Sie anderen wegen Ihrer Migräne eine Last sind? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 14. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen Angst, andere wegen Ihrer Migräne zu enttäuschen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) Die Scores werden umgewandelt und normiert und liegen im Bereich von 0 bis 100, wobei höhere Scores für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen. Erhebungszeitraum: Die Patienten füllen den MSQoL zu 4 Zeitpunkten aus: Monat 0/1. Dosis (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/2. Dosis (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 2/3. Dosis (Tag 56 ± 3 Tage) und Monat 3/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 84 ± 3 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-144: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-145: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**375**	**376**	**379**
Baseline			
n (%)	374 (> 99)	373 (> 99)	377 (> 99)
Monat 3			
n (%)	337 (90)	346 (92)	341 (90)
CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]			

Die Rücklaufquote für die ITT-Population betrug mindestens 90 % (Tabelle 4-145).

Tabelle 4-146: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**49**	**322**	**325**
Baseline			
n (%)	49 (100)	320 (99)	324 (100)
Monat 3			
n (%)	48 (98)	293 (91)	290 (89)
CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]			

Die Rücklaufquote für die mITTa-Population betrug mindestens 89 % (Tabelle 4-146).

Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion

Tabelle 4-147: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	374	373	377	-		
MW (SD)	49,13 (19,82)	48,61 (18,66)	48,15 (19,24)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	14,29 (19,71)	20,19 (21,49)	20,65 (21,56)	5,64 [2,939; 8,342] < 0,0001	5,87 [3,175; 8,565] < 0,0001	0,23 [-2,467; 2,926] 0,8672
LS MW (SE)	14,02 (1,20)	19,66 (1,20)	19,89 (1,18)	**Hedges' g**		
95 %-KI	17,314; 22,009	17,314; 22,009	17,577; 22,205	0,29 [0,142; 0,430] 0,0001	0,31 [0,164; 0,452] < 0,0001	0,02 [-0,122; 0,165] 0,7697

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-148: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) - mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Baseline						
n	49	320	324	-		
MW (SD)	53,06 (19,85)	48,71 (19,00)	48,38 (19,25)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	12,01 (18,56)	20,10 (21,74)	20,29 (21,67)	7,11 [-1,590; 15,807] 0,1343	7,14 [-1,485; 15,760] 0,1275	0,03 [-3,506; 3,564] 0,9998
LS MW (SE)	12,97 (3,12)	20,07 (1,70)	20,10 (1,66)	**Hedges` g**		
95 %-KI	6,843; 19,089	16,739; 23,410	16,846; 23,361	0,38 [0,076; 0,680] 0,0141	0,39 [0,086; 0,690] 0,0117	0,01 [-0,146; 0,163] 0,9117

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Der MSQoL „Einschränkung der Rollenfunktion“ drückt den Grad aus, inwieweit normale Aktivitäten limitiert werden. Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa, jedoch lag das KI des Hedges’ g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,29; 95 %-KI [0,142; 0,430]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,31; 95 %-KI [0,164; 0,452]) (Tabelle 4-147). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = 0,02; 95 %-KI [-0,122; 0,165]).

mITTa

Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied und Placebo + zVTa (Tabelle 4-148). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,38; 95 %-KI [0,076; 0,680]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,39; 95 %-KI [0,086; 0,690]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,01; 95 %-KI [-0,146; 0,163]).

Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion

Tabelle 4-149: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT-Population"** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	374	373	377	-		
MW (SD)	67,33 (22,26)	67,33 (20,78)	65,73 (22,28)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	10,82 (19,22)	15,28 (19,63)	15,33 (20,74)	4,47 [2,105; 6,836] 0,0002	3,69 [1,325; 6,046] 0,0022	-0,78 [-3,147; 1,577] 0,5146
LS MW (SE)	10,93 (1,04)	15,40 (1,04)	14,62 (1,02)	**Hedges' g**		
95 %-KI	8,893; 12,968	13,362; 17,441	12,607; 16,626	0,23 [0,086; 0,374] 0,0017	0,23 [0,082; 0,369] 0,0020	0,00 [-0,141; 0,146] 0,9729

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MD = Mittelwertdifferenz, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-150: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	-		
Baseline						
n	49	320	324	-		
MW (SD)	70,71 (21,11)	67,62 (20,58)	66,17 (21,87)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	11,22 (18,94)	14,94 (19,32)	14,38 (20,50)	3,92 [-3,540; 11,376] 0,4348	2,60 [-4,801; 9,992] 0,6891	-1,32 [-4,355; 1,711] 0,5632
LS MW (SE)	11,54 (2,68)	15,46 (1,46)	14,14 (1,43)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	6,298; 16,792	12,600; 18,324	11,346; 16,935	0,19 [-0,108; 0,494] 0,2097	0,16 [-0,145; 0,456] 0,3113	-0,03 [-0,183; 0,126] 0,7217

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Der MSQoL „Verhinderung der Rollenfunktion“ drückt den Grad aus, inwieweit normale Aktivitäten verhindert werden. Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa, jedoch lag das KI des Hedges’ g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,23; 95 %-KI [0,086; 0,374]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,23; 95 %-KI [0,082; 0,369]) (Tabelle 4-149). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = 0,00; 95 %-KI [-0,141; 0,146]).

mITTa

Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab und Placebo + zVTa bestand kein signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied (Tabelle 4-150). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,19; 95 %-KI [-0,108; 0,494]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,16; 95 %-KI [-0,145; 0,456]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,03; 95 %-KI [-0,183; 0,126]).

Domäne: Emotionale Verfassung

Tabelle 4-151: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT-Population"** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Baseline						
n	374	373	377	-		
MW (SD)	57,72 (26,43)	57,10 (26,53)	56,89 (26,32)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	15,99 (22,97)	20,64 (24,32)	19,49 (25,57)	4,36 [1,399; 7,320] 0,0039	3,07 [0,115; 6,021] 0,0417	-1,29 [-4,246; 4,664] 0,3915
LS MW (SE)	16,23 (1,32)	20,59 (1,32)	19,30 (1,30)	**Hedges' g**		
95 %-KI	13,655; 18,815	18,013; 23,175	16,758; 21,848	0,20 [0,053; 0,340] 0,0073	0,14 [0,001; 0,287] 0,0490	-0,05 [-0,189; 0,097] 0,5259

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-152: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Baseline						
n	49	320	324	-		
MW (SD)	62,59 (26,69)	57,29 (26,61)	57,12 (26,19)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	17,28 (25,02)	20,12 (24,40)	18,81 (25,92)	-0,51 [-10,203; 9,190] 0,9918	-1,88 [-11,495; 7,727] 0,8902	-1,38 [-5,321; 2,567] 0,6916
LS MW (SE)	19,79 (3,49)	19,28 (1,89)	17,90 (1,85)	**Hedges` g**		
95 %-KI	12,957; 26,619	15,569; 22,994	14,278; 21,531	0,12 [-0,185; 0,417] 0,4506	0,06 [-0,241; 0,360] 0,6995	-0,05 [-0,206; 0,103] 0,5097

CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITT = modified intention-to-treat, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab in Bezug auf die emotionale Verfassung der Patienten, jedoch lag das KI des Hedges’ g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,20; 95 %-KI [0,053; 0,340]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,14; 95 %-KI [0,001; 0,287]) (Tabelle 4-151). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = -0,05; 95 %-KI [-0,189; 0,097]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein statistisch signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab in Bezug auf die emotionale Verfassung der Patienten (Tabelle 4-152). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,12; 95 %-KI [-0,185; 0,417]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,06; 95 %-KI [-0,241; 0,360]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,05; 95 %-KI [-0,206; 0,103]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.17 HALO (CM) – MSQoL-Responder – RCT

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

Tabelle 4-153: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "MSQoL-Responder"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Das MSQoL Questionnaire Version 2.1 ist ein 14-teiliger Fragebogen, der die Auswirkungen von Migräne und einer Migränebehandlung in Bezug auf die Lebensqualität eines Patienten in den letzten 4 Wochen untersucht. Es ist ein zuverlässiges und valides Instrument in der Beurteilung der Lebensqualität bei CM und EM [43]. Der MSQoL misst anhand von: • Domäne „Einschränkung der Rollenfunktion" 7 Items: Inwieweit ist die Ausübung normaler Aktivitäten durch Migräne eingeschränkt? • Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion" 4 Items: Inwieweit verhindert die Migräne einen normalen Grad an Aktivitäten? • Domäne „emotionale Funktion" 3 Items: Was sind die emotionalen Auswirkungen von Migräne? Inhalt des innerhalb der HALO (CM)-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: Der Patient bewertet alle Migräneanfälle in den letzten 4 Wochen mit (1) nie, (2) selten, (3) manchmal, (4) ziemlich oft, (5) meistens, (6) immer. 1. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihr Verhalten gegenüber Ihrer Familie, Freunden und anderen, die Ihnen nahestehen, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 2. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Freizeitbeschäftigungen, wie etwa Lesen oder körperliche Betätigung, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 3. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne Schwierigkeiten, Ihre Arbeit zu tun oder Ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 4. Wie oft hat Migräne Sie in den letzten 4 Wochen davon abgehalten, bei der Arbeit oder zu Hause so viel zu schaffen wie sonst? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 5. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf Ihre Arbeit oder täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 6. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne zu müde zur Arbeit oder für die täglichen Aktivitäten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 7. Wie oft haben Sie sich in den letzten 4 Wochen wegen Migräne weniger tatkräftig gefühlt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 8. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen von der Arbeit fernbleiben oder tägliche Aktivitäten absagen, weil Sie Migräne hatten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 9. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen, wenn Sie Migräne hatten, Hilfe benötigt bei der Bewältigung von Routineaufgaben wie alltäglichen Hausarbeiten, bei der Erledigung von Dingen, die getan werden mussten, beim Einkaufen oder sich um andere kümmern? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 10. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen die Arbeit oder tägliche Aktivitäten unterbrechen, um etwas gegen Migränesymptome zu tun? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 11. Wie oft konnten Sie in den letzten 4 Wochen nicht an Aktivitäten mit anderen Menschen wie Festen oder Essen mit Freunden teilnehmen, weil Sie Migräne hatten?

Studie	Operationalisierung
	(Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 12. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer Migräne frustriert oder hatten alles satt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 13. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen das Gefühl, dass Sie anderen wegen Ihrer Migräne eine Last sind? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 14. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen Angst, andere wegen Ihrer Migräne zu enttäuschen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) Die Scores werden umgewandelt und normiert und liegen im Bereich von 0 bis 100, wobei höhere Scores für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen. Eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität ist bei einer Verbesserung des Gesamtscores von Cole et al. (2009) [21] für die einzelnen Domänen wie folgt zu sehen: • Domäne „Einschränkung der Rollenfunktion“: ≥ 5,0 Punkten • Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“: ≥ 5,0 bis 7,9 Punkten • Domäne „emotionale Funktion“: ≥ 8,0 bis 10,6 Punkten Die Analysen wurden post hoc durchgeführt. Erhebungszeitraum: Die Patienten füllen den MSQoL zu den 4 Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/Woche 4 (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage) aus. Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-154: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MSQoL-Responder“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MSQoL-Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-155: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**375**	**376**	**379**
Baseline			
n (%)	374 (> 99)	373 (> 99)	377 (> 99)
Monat 3			
n (%)	337 (90)	346 (92)	341 (90)

CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Die Rücklaufquote des MSQoL betrug 90 % (Tabelle 4-155).

Tabelle 4-156: HALO (CM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**49**	**322**	**325**
Baseline			
n (%)	49 (100)	320 (99)	324 (100)
Monat 3			
n (%)	48 (98)	293 (91)	290 (89)

CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Die Rücklaufquote des MSQoL innerhalb der mITTa betrug mindestens 89 % (Tabelle 4-156).

Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion

Tabelle 4-157: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	375	376	379	-		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	374 (> 99) 246 (66) 128 (34)	373 (> 99) 283 (76) 90 (24)	377 (> 99) 280 (74) 97 (26)	**RR**		
				1,15 [1,051; 1,266] 0,0026	**1,13 [1,028; 1,241] 0,0115**	0,98 [0,901; 1,063] 0,6124
				OR		
				1,64 [1,189; 2,251] 0,0025	**1,50 [1,097; 2,057] 0,0113**	0,92 [0,659; 1,278] 0,6124
				ARR		
				0,10 [0,036; 0,166] 0,0024	**0,08 [0,020; 0,150] 0,0111**	-0,02 [-0,078; 0,046] 0,6124

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-158: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,12 [0,903; 1,388] 0,3017	1,07 [0,860; 1,326] 0,5506	0,95 [0,865; 1,052] 0,3438
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 32 (65) 17 (35)	320 (99) 234 (73) 86 (27)	324 (100) 226 (70) 98 (30)	1,45 [0,764; 2,736] 0,2577	1,23 [0,650; 2,310] 0,5303	0,85 [0,602; 1,194] 0,3438
				ARR		
				0,08 [-0,064; 0,220] 0,2800	0,04 [-0,098; 0,187] 0,5404	-0,03 [-0,103; 0,036] 0,3432

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa (vj vs. P + zVTa: RR = 1,15; 95 %-KI [1,051; 1,266]; p = 0,0026; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,13; 95 %-KI [1,028; 1,241]; p = 0,0115). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (vj. vs. mtl.: RR = 0,98; 95 %-KI [0,901; 1,063]; p = 0,6124).

mITTa

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen (vj. vs. P + zVTa: RR = 1,12; 95 %-KI [0,903; 1,388]; p = 0,3017; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,07; 95 %-KI [0,860; 1,326]; p = 0,5506) (Tabelle 4-158). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (vj. vs. mtl.: RR = 0,95; 95 %-KI [0,865; 1,052]; p = 0,3438).

Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion

Tabelle 4-159: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	374 (> 99) 241 (64) 133 (36)	373 (> 99) 274 (73) 99 (27)	377 (> 99) 272 (72) 105 (28)	**RR**		
				1,14 [1,035; 1,256] 0,0081	**1,12 [1,015; 1,235] 0,0238**	0,98 [0,900; 1,072] 0,6869
				OR		
				1,53 [1,117; 2,088] 0,0079	**1,43 [1,049; 1,947] 0,0234**	0,94 [0,678; 1,291] 0,6869
				ARR		
				0,09 [0,024; 0,156] 0,0077	**0,08 [0,011; 0,143] 0,0232**	-0,01 [-0,077; 0,051] 0,6869

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-160: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	374 (> 99) 189 (51) 185 (49)	373 (> 99) 226 (61) 147 (39)	377 (> 99) 221 (59) 156 (41)	**RR**		
				1,20 [1,053; 1,365] 0,0060	**1,16 [1,017; 1,323] 0,0267**	0,97 [0,860; 1,089] 0,5827
				OR		
				1,50 [1,126; 2,012] 0,0058	**1,39 [1,039; 1,850] 0,0262**	0,92 [0,688; 1,234] 0,5827
				ARR		
				0,10 [0,030; 0,171] 0,0057	**0,08 [0,010; 0,152] 0,0261**	-0,02 [-0,090; 0,051] 0,5827

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-161: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				0,94 [0,779; 1,125] 0,4789	0,92 [0,765; 1,106] 0,3755	0,98 [0,885; 1,093] 0,7526
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 36 (73) 13 (27)	320 (99) 220 (69) 100 (31)	324 (100) 219 (68) 105 (32)	0,79 [0,404; 1,563] 0,5052	0,75 [0,383; 1,480] 0,4108	0,95 [0,680; 1,321] 0,7526
				ARR		
				-0,05 [-0,181; 0,086] 0,4889	-0,06 [-0,192; 0,075] 0,3890	-0,01 [-0,084; 0,060] 0,7525

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-162: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				0,94 [0,742; 1,202] 0,6419	0,88 [0,691; 1,126] 0,3149	0,93 [0,814; 1,072] 0,3318
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 30 (61) 19 (39)	320 (99) 185 (57) 135 (42)	324 (100) 175 (54) 149 (46)	0,87 [0,469; 1,607] 0,6521	0,74 [0,402; 1,376] 0,3455	0,86 [0,628; 1,170] 0,3316
				ARR		
				-0,03 [-0,181; 0,113] 0,6486	-0,07 [-0,219; 0,075] 0,3357	-0,04 [-0,115; 0,039] 0,3311

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (≥ 5,0 Punkte: vj vs. P + zVTa: RR = 1,14; 95 %-KI [1,035; 1,256]; p = 0,0081; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,12; 95 %-KI [1,015; 1,235]; p = 0,0238; ≥ 7,9 Punkte: vj vs. P + zVTa: RR = 1,20; 95 %-KI [1,053; 1,365]; p = 0,0060; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,16; 95 %-KI [1,017; 1,323]; p = 0,0267) (Tabelle 4-159 und Tabelle 4-160). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (≥ 5,0 Punkte: vj. vs. mtl.: RR = 0,98; 95 %-KI [0,900; 1,072]; p = 0,6869; ≥ 7,9 Punkte: vj. vs. mtl.: RR = 0,97; 95 %-KI [0,860; 1,089]; p = 0,5827).

mITTa

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen (≥ 5 Punkte: vj. vs. P + zVTa: RR = 0,94; 95 %-KI [0,779; 1,125]; p = 0,4789; mtl. vs. P + zVTa: RR = 0,92; 95 %-KI [0,765; 1,106]; p = 0,3755; ≥ 7,9 Punkte: vj. vs. P + zVTa: RR = 0,94; 95 %-KI [0,742; 1,202]; P = 0,6419; mtl. vs. P + zVTa: RR = 0,88; 95 %-KI [0,691; 1,126]; p = 0,3149) (Tabelle 4-161 und Tabelle 4-162). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (≥ 5,0 Punkte: vj. vs. mtl.: RR = 0,98; 95 %-KI [0,885; 1,093]; p = 0,7526; ≥ 7,9 Punkte: vj. vs. mtl.: RR = 0,93; 95 %-KI [0,814; 1,072]; p = 0,3318).

Domäne: emotionale Verfassung

Tabelle 4-163: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	374 (> 99) 216 (58) 158 (42)	373 (> 99) 234 (63) 139 (37)	377 (> 99) 232 (62) 145 (38)	**RR**		
				1,09 [0,967; 1,221] 0,1649	1,07 [0,947; 1,199] 0,2910	0,98 [0,877; 1,097] 0,7356
				OR		
				1,23 [0,918; 1,651] 0,1645	1,17 [0,874; 1,567] 0,2906	0,95 [0,708; 1,277] 0,7356
				ARR		
				0,05 [-0,020; 0,120] 0,1643	0,04 [-0,032; 0,108] 0,2905	-0,01 [-0,081; 0,057] 0,7356

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-164: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**373**	**377**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,09 [0,967; 1,221] 0,1649	1,07 [0,947; 1,199] 0,2910	0,98 [0,877; 1,097] 0,7356
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	374 (> 99) 216 (58) 158 (42)	373 (> 99) 234 (63) 139 (37)	377 (> 99) 232 (62) 145 (38)	1,23 [0,918; 1,651] 0,1645	1,17 [0,874; 1,567] 0,2906	0,95 [0,708; 1,277] 0,7356
				ARR		
				0,05 [-0,020; 0,120] 0,1643	0,04 [-0,032; 0,108] 0,2905	-0,01 [-0,081; 0,057] 0,7356

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-165: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				0,96 [0,754; 1,221] 0,7372	0,94 [0,740; 1,200] 0,6320	0,98 [0,862; 1,120] 0,7902
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 30 (61) 19 (39)	320 (99) 188 (59) 132 (41)	324 (100) 187 (58) 137 (42)	0,90 [0,487; 1,671] 0,7429	0,86 [0,467; 1,600] 0,6428	0,96 [0,701; 1,311] 0,7902
				ARR		
				-0,02 [-0,171; 0,122] 0,7409	-0,04 [-0,182; 0,112] 0,6391	-0,01 [-0,087; 0,066] 0,7902

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-166: HALO (CM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				0,96 [0,754; 1,221] 0,7372	0,94 [0,740; 1,200] 0,6320	0,98 [0,862; 1,120] 0,7902
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	49 (100) 30 (61) 19 (39)	320 (99) 188 (58) 132 (41)	324 (100) 187 (58) 137 (42)	0,90 [0,487; 1,671] 0,7429	0,86 [0,467; 1,600] 0,6428	0,96 [0,701; 1,311] 0,7902
				ARR		
				-0,02 [-0,171; 0,122] 0,7409	-0,04 [-0,182; 0,112] 0,6391	-0,01 [-0,087; 0,066] 0,7902

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

ITT

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen (≥ 8,0/10,6 Punkte: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,09; 95 %-KI [0,967; 1,221]; p = 0,1649; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,07; 95 %-KI [0,947; 1,199]; p = 0,2910 (Tabelle 4-163 und Tabelle 4-164).

mITTa

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen (≥ 8,0/10,6 Punkte: vj. vs. P + zVTa: RR = 0,96; 95 %-KI [0,754; 1,221]; p = 0,7372; mtl. vs. P + zVTa: RR = 0,94; 95 %-KI [0,740; 1,200]; p = 0,6320) (Tabelle 4-165 und Tabelle 4-166).

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.18 HALO (CM) – UEs – RCT

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

Tabelle 4-167: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "UEs"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und unbeabsichtigte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, deren Schweregrad sich im Verlauf der Studie entwickelte oder verschlechterte oder zu einer signifikanten Verschlechterung der untersuchten Erkrankung oder einer gleichzeitigen Erkrankung führte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte. Eine neue Erkrankung oder die Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung wurde als UE gewertet. Stabile chronische Erkrankungen (wie beispielsweise Arthritis), welche bereits vor der Studie vorhanden waren und sich während der Studie nicht verschlechterten, wurden nicht als UE betrachtet. Dementsprechend konnte ein UE Folgendes umfassen: • interkurrente Erkrankungen • körperliche Verletzungen • Ereignisse, die möglicherweise im Zusammenhang mit Begleitmedikationen standen • signifikante Verschlechterung (Veränderung in Art, Schweregrad oder Häufigkeit) der in der Studie untersuchten Erkrankung oder andere bereits bestehende Erkrankungen • Arzneimittelwechselwirkungen • Ereignisse, die während diagnostischer Verfahren oder während einer Auswaschphase (wash out phase) dieser Studie auftraten • Abnorme Laborergebnisse oder diagnostische Tests, die dazu führten, dass der Patient die Studie abbrach, welche mit klinischen Anzeichen und Symptomen oder einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) einhergingen, welche eine ärztliche Behandlung oder weitere diagnostische Aufarbeitung erforderten oder welche vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurden Hinweis: Abnorme Laborergebnisse oder diagnostische Tests beim Screening, die dazu führten, dass ein Patient nicht an der Studie teilnehmen konnte oder er keine Studienmedikation erhielt, wurden nicht als UEs gewertet. • Alle Ereignisse in Bezug auf mögliche medikamenteninduzierte Leberschäden mit Hyperbilirubinämie [definiert als AST oder ALT ≥ 3-fach über ULN plus entweder Gesamtbilirubin ≥ 2-fach über ULN oder INR > 1,5] oder Hy's Gesetz erforderte sofortige Beendigung der Studienbehandlung und Berichterstattung als SUE • Migräne-Exazerbationen, einschließlich akuter Kopfschmerzen, die eine Kopfschmerzmedikation erforderten, waren Teil der Wirksamkeitsbeurteilung in dieser Studie. Migräne-Exazerbationen (einschließlich akuter Kopfschmerzen) sollten nur dann als UE erfasst werden, wenn die Darstellung und/oder das Ergebnis schwerwiegender war als man normalerweise vom normalen Verlauf der Erkrankung erwarten würde oder wenn sie schwerwiegend genug waren, um eine stationäre Behandlung des Patienten zu erfordern. In diesem Fall wurden sie als SUE erfasst. Der Schweregrad von UEs wurde wie folgt eingeteilt:

Studie	Operationalisierung
	• Mild: keine Einschränkung üblicher Aktivitäten • Moderat: einige Einschränkung üblicher Aktivitäten • Schwer: nicht in der Lage übliche Aktivitäten auszuführen UEs von besonderem Interesse – Beurteilung der lokalen Verträglichkeit und des Schmerzes: Die Beurteilung der Injektionsstelle wurde sofort und jeweils 1 Stunde nach Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Injektionsstelle(n) wurde(n) auf Erythem, Verhärtung, Ekchymose und Schmerz sowie nach dem Schweregrad gemäß folgenden Kriterien bewertet: • Erythem, Verhärtung und Ekchymose an der Injektionsstelle: 5 bis ≤ 50 mm (mild), > 50 bis ≤ 100 mm (moderat) und > 100 mm (schwer) • Die Verhärtung musste durch oberflächliches Abtasten sorgfältig beurteilt werden, um zu vermeiden, dass auf die Injektionsstelle gepresst oder diese gedrückt wurde. Lokale Schmerzen nach der Injektion wurden wie folgt erfasst: • Grad 0: kein Schmerz • Grad 1: milder Schmerz • Grad 2: moderater Schmerz • Grad 3: starker Schmerz • Grad 4: stärkster vollstellbarer Schmerz Bei Patienten mit schwerer Verhärtung an der Injektionsstelle, Erythem und/oder Ekchymose und/oder Grad 3 (stark) oder Grad 4 (stärkster vollstellbarer Schmerz) Schmerzen an der Injektionsstelle 1 Stunde nach Applikation des Studienmedikaments, wurde der Patient 3 Stunden nach der Verabreichung des Studienmedikaments erneut begutachtet. Anschließend wurde stündlich kontrolliert bis die Reaktion/der Schmerz mäßiger oder geringer war. Falls erforderlich, konnte eine angemessene Behandlung erfolgen. In diesem Fall wurde die Behandlung als Begleitmedikation erfasst. Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) kodiert. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase) Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-168: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-169: HALO (CM) – Ergebnisse für **„UEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE						
n (%)	240 (64)	265 (70)	270 (71)	**RR**		
				1,10 [0,996; 1,217] 0,0593	1,11 [1,008; 1,229] 0,0343	1,01 [0,922; 1,108] 0,8180
				OR		
				1,34 [0,989; 1,823] 0,0589	1,39 [1,026; 1,893] 0,0339	1,04 [0,758; 1,420] 0,8179
				ARR		

UEs – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
				0,06 [-0,002; 0,132] 0,0586	0,07 [0,006; 0,139] 0,0336	0,01 [-0,057; 0,072] 0,8179
Anzahl der Patienten mit milden UEs						
n (%)	132 (35)	151 (40)	158 (42)	**RR**		
				1,14 [0,949; 1,372] 0,1617	1,18 [0,988; 1,420] 0,0681	1,04 [0,875; 1,232] 0,6693
				OR		
				1,24 [0,919; 1,660] 0,1610	1,32 [0,981; 1,766] 0,0673	1,07 [0,797; 1,424] 0,6692
				ARR		
				0,05 [-0,020; 0,119] 0,1608	0,06 [-0,004; 0,134] 0,0671	0,02 [-0,055; 0,085] 0,6692
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs						
n (%)	88 (23)	100 (27)	97 (26)	**RR**		
				1,13 [0,884; 1,453] 0,3229	1,09 [0,849; 1,401] 0,4976	0,96 [0,757; 1,224] 0,7539
				OR		
				1,18 [0,849; 1,645] 0,3225	1,12 [0,805; 1,564] 0,4975	0,95 [0,686; 1,314] 0,7539
				ARR		
				0,03 [-0,031; 0,093] 0,3223	0,02 [-0,040; 0,083] 0,4974	-0,01 [-0,073; 0,053] 0,7539
Anzahl der Patienten mit schweren UEs						
n (%)	20 (5)	14 (4)	15 (4)	**RR**		
				0,70 [0,358; 1,361] 0,2916	0,74 [0,386; 1,427] 0,3714	1,06 [0,520; 2,171] 0,8670

UEs – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
				OR		
				0,69 [0,341; 1,380] 0,2911	0,73 [0,369; 1,451] 0,3711	1,07 [0,507; 2,239] 0,8670
				ARR		
				-0,02 [-0,046; 0,014] 0,2887	-0,01 [-0,044; 0,016] 0,3694	0,00 [-0,025; 0,030] 0,8669

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es trat in der ITT kein signifikanter Behandlungsunterschied auf (Tabelle 4-169).

Tabelle 4-170: HALO (CM) – Ergebnisse für **„UEs – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE						
n (%)	35 (71)	233 (72)	245 (75)	**RR**		
				1,01 [0,838; 1,224] 0,8934	1,06 [0,875; 1,273] 0,5734	1,04 [0,950; 1,142] 0,3817
				OR		
				1,05 [0,538; 2,039] 0,8921	1,23 [0,627; 2,392] 0,5523	1,17 [0,823; 1,662] 0,3815
				ARR		

UEs – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
				0,01 [-0,126; 0,145] 0,8929	0,04 [-0,095; 0,174] 0,5654	0,03 [-0,037; 0,098] 0,3811
Anzahl der Patienten mit milden UEs						
n (%)	30 (61)	208 (65)	221 (68)	**RR**		
				1,06 [0,832; 1,337] 0,6576	1,11 [0,878; 1,405] 0,3813	1,05 [0,943; 1,175] 0,3602
				OR		
				1,16 [0,623; 2,145] 0,6468	1,35 [0,724; 2,502] 0,3479	1,16 [0,840; 1,614] 0,3599
				ARR		
				0,03 [-0,112; 0,180] 0,6510	0,07 [-0,078; 0,213] 0,3616	0,03 [-0,039; 0,107] 0,3595
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs						
n (%)	15 (31)	105 (33)	100 (31)	**RR**		
				1,07 [0,679; 1,670] 0,7831	1,01 [0,640; 1,579] 0,9823	0,94 [0,752; 1,183] 0,6152
				OR		
				1,10 [0,572; 2,102] 0,7808	1,01 [0,525; 1,933] 0,9823	0,92 [0,659; 1,279] 0,6151
				ARR		
				0,02 [-0,119; 0,159] 0,7781	0,00 [-0,137; 0,140] 0,9823	-0,02 [-0,090; 0,053] 0,6150

UEs – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Anzahl der Patienten mit schweren UEs						
n (%)	4 (8)	13 (4)	16 (5)	**RR**		
				0,49 [0,168; 1,456] 0,2012	0,60 [0,210; 1,730] 0,3469	1,22 [0,596; 2,494] 0,5868
				OR		
				0,47 [0,148; 1,515] 0,2076	0,58 [0,186; 1,820] 0,3526	1,23 [0,582; 2,602] 0,5867
				ARR		
				-0,04 [-0,121; 0,038] 0,3098	-0,03 [-0,113; 0,048] 0,4284	0,01 [-0,023; 0,041] 0,5859

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es trat in der mITTa kein signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Gesamtzahl von UEs, milden UEs, moderaten UEs oder schweren UEs auf (Tabelle 4-170).

Durch die subkutane Applikation von Fremanezumab und der Tatsache, dass es sich um einen monoklonalen Antikörper handelt, ergeben sich UEs von besonderem Interesse.

Tabelle 4-171: HALO (CM) – Ergebnisse für **„UEs von besonderem Interesse – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs von besonderem Interesse – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N				**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse						
n (%)	4 (1)	7 (2)	9 (2)	**RR**		
				1,75 [0,515; 5,913] 0,3710	2,23 [0,692; 7,167] 0,1797	1,28 [0,480; 3,390] 0,6255
				OR		
				1,76 [0,511; 6,061] 0,3706	2,26 [0,689; 7,390] 0,1790	1,28 [0,473; 3,479] 0,6254
				ARR		
				0,01 [-0,009; 0,025] 0,3645	0,01 [-0,005; 0,032] 0,1677	0,01 [-0,015; 0,026] 0,6246

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es trat in der ITT kein signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf UEs von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-171).

Tabelle 4-172: HALO (CM) – Ergebnisse für **„UEs von besonderem Interesse – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs von besonderem Interesse – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse						
n (%)	0 (0)	7 (2)	7 (2)	**RR**		
				2,30 [0,134; 39,684] 0,5659	2,28 [0,132; 39,319] 0,5702	0,99 [0,352; 2,793] 0,9860
				OR		
				2,35 [0,132; 41,855] 0,5600	2,33 [0,131; 41,460] 0,5644	0,99 [0,343; 2,857] 0,9860
				ARR		
				0,02 [-0,010; 0,054] 0,1844	0,02 [-0,010; 0,054] 0,1874	0,00 [-0,023; 0,022] 0,9860

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es trat in der mITTa kein signifikanter Behandlungsunterschied bei UEs von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-172).

Tabelle 4-173: HALO (CM) – Ergebnisse für **„UEs gemäß Systemorganklassen – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
n (%)	5 (1)	5 (1)	0 (0)	**RR**		
				1,00 [0,291; 3,417] 0,9966	0,09 [0,005; 1,621] 0,1026	0,09 [0,005; 1,625] 0,1029
				OR		
				1,00 [0,286; 3,474] 0,9966	0,09 [0,005; 1,611] 0,1015	0,09 [0,005; 1,615] 0,1019
				ARR		
				-0,00 [-0,016; 0,016] 0,9966	**-0,01 [-0,026; -0,001] 0,0392**	**-0,01 [-0,026; -0,001] 0,0395**
Herzerkrankungen						
n (%)	3 (< 1)	1 (< 1)	0 (0)	**RR**		
				0,33 [0,035; 3,182] 0,3392	0,14 [0,007; 2,727] 0,1951	0,33 [0,014; 8,092] 0,4976
				OR		
				0,33 [0,034; 3,193] 0,3388	0,14 [0,007; 2,724] 0,1943	0,33 [0,013; 8,122] 0,4974
				ARR		
				-0,01 [-0,016; 0,005] 0,3147	-0,01 [-0,018; 0,002] 0,1299	-0,00 [-0,010; 0,005] 0,4754
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
n (%)	1 (< 1)	1 (< 1)	4 (1)	**RR**		
				1,00 [0,063; 15,886] 0,9985	3,96 [0,444; 35,245] 0,2175	3,97 [0,446; 35,340] 0,2167
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
				1,00 [0,062; 16,004] 0,9985	3,99 [0,444; 35,859] 0,2169	4,00 [0,445; 35,955] 0,2160
				ARR		
				-0,00 [-0,007; 0,007] 0,9985	0,01 [-0,004; 0,019] 0,1821	0,01 [-0,004; 0,019] 0,1812
Endokrine Erkrankungen						
				RR		
				2,99 [0,122; 73,213] 0,5017	2,97 [0,121; 72,636] 0,5048	0,99 [0,062; 15,803] 0,9955
				OR		
n (%)	0 (0)	1 (< 1)	1 (< 1)	3,00 [0,122; 73,878] 0,5015	2,98 [0,121; 73,291] 0,5046	0,99 [0,062; 15,919] 0,9955
				ARR		
				0,00 [-0,005; 0,010] 0,4801	0,00 [-0,005; 0,010] 0,4836	-0,00 [-0,007; 0,007] 0,9955
Augenerkrankungen						
				RR		
				0,66 [0,189; 2,337] 0,5245	1,65 [0,605; 4,492] 0,3278	2,48 [0,785; 7,839] 0,1218
				OR		
n (%)	6 (2)	4 (1)	10 (3)	0,66 [0,185; 2,363] 0,5244	1,67 [0,600; 4,633] 0,3274	2,52 [0,783; 8,108] 0,1210
				ARR		
				-0,01 [-0,022; 0,011] 0,5216	0,01 [-0,010; 0,031] 0,3225	0,02 [-0,003; 0,035] 0,1088

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
n (%)	32 (9)	24 (6)	16 (4)	**RR**		
				0,75 [0,449; 1,245] 0,2641	**0,49 [0,276; 0,886] 0,0180**	0,66 [0,357; 1,225] 0,1886
				OR		
				0,73 [0,422; 1,266] 0,2636	**0,47 [0,255; 0,876] 0,0174**	0,65 [0,338; 1,238] 0,1879
				ARR		
				-0,02 [-0,059; 0,016] 0,2620	**-0,04 [-0,078; -0,008] 0,0153**	-0,02 [-0,054; 0,010] 0,1850
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
n (%)	155 (41)	183 (49)	189 (50)	**RR**		
				1,18 [1,004; 1,381] 0,0441	**1,21 [1,031; 1,412] 0,0193**	1,02 [0,886; 1,184] 0,7421
				OR		
				1,35 [1,009; 1,796] 0,0435	**1,41 [1,059; 1,883] 0,0188**	1,05 [0,789; 1,396] 0,7420
				ARR		
				0,07 [0,002; 0,144] 0,0433	**0,09 [0,015; 0,156] 0,0186**	0,01 [-0,059; 0,083] 0,7420
Leber- und Gallenerkrankungen						
n (%)	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)	**RR**		
				1,00 [0,141; 7,043] 0,9979	1,48 [0,249; 8,832] 0,6643	1,49 [0,250; 8,855] 0,6622
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
				1,00 [0,140; 7,117] 0,9979	1,49 [0,247; 8,956] 0,6643	1,49 [0,248; 8,980] 0,6622
				ARR		
				-0,00 [-0,010; 0,010] 0,9979	0,00 [-0,009; 0,014] 0,6623	0,00 [-0,009; 0,014] 0,6601
Erkrankungen des Immunsystems						
				RR		
				0,33 [0,014; 8,135] 0,4996	0,99 [0,062; 15,761] 0,9940	2,98 [0,122; 72,830] 0,5038
				OR		
n (%)	1 (< 1)	0 (0)	1 (< 1)	0,33 [0,013; 8,165] 0,4994	0,99 [0,062; 15,877] 0,9940	2,98 [0,121; 73,486] 0,5036
				ARR		
				-0,00 [-0,010; 0,005] 0,4777	-0,00 [-0,007; 0,007] 0,9940	0,00 [-0,005; 0,010] 0,4824
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
				RR		
				1,07 [0,817; 1,411] 0,6080	0,98 [0,738; 1,293] 0,8696	0,91 [0,691; 1,196] 0,4975
				OR		
n (%)	78 (21)	84 (22)	77 (20)	1,10 [0,773; 1,551] 0,6079	0,97 [0,682; 1,382] 0,8696	0,89 [0,625; 1,256] 0,4974
				ARR		
				0,02 [-0,043; 0,074] 0,6078	-0,00 [-0,063; 0,053] 0,8696	-0,02 [-0,079; 0,038] 0,4973

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Verletzung, Vergiftung, und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
n (%)	14 (4)	13 (3)	22 (6)	**RR**		
				0,93 [0,441; 1,943] 0,8391	1,55 [0,808; 2,992] 0,1864	1,68 [0,859; 3,283] 0,1299
				OR		
				0,92 [0,428; 1,992] 0,8391	1,59 [0,800; 3,155] 0,1857	1,72 [0,854; 3,469] 0,1291
				ARR		
				-0,00 [-0,029; 0,024] 0,8391	0,02 [-0,010; 0,051] 0,1823	0,02 [-0,006; 0,053] 0,1251
Untersuchungen						
n (%)	21 (6)	19 (5)	17 (4)	**RR**		
				0,90 [0,493; 1,651] 0,7388	0,80 [0,429; 1,494] 0,4853	0,89 [0,469; 1,681] 0,7145
				OR		
				0,90 [0,474; 1,698] 0,7387	0,79 [0,411; 1,526] 0,4851	0,88 [0,451; 1,725] 0,7145
				ARR		
				-0,01 [-0,038; 0,027] 0,7386	-0,01 [-0,042; 0,020] 0,4843	-0,01 [-0,036; 0,025] 0,7144
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
n (%)	5 (1)	4 (1)	2 (< 1)	**RR**		
				0,80 [0,216; 2,948] 0,7349	0,40 [0,077; 2,027] 0,2661	0,50 [0,091; 2,692] 0,4165
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
				0,80 [0,212; 2,986] 0,7349	0,39 [0,076; 2,036] 0,2656	0,49 [0,090; 2,710] 0,4163
				ARR		
				-0,00 [-0,018; 0,013] 0,7343	-0,01 [-0,022; 0,006] 0,2488	-0,01 [-0,018; 0,007] 0,4068
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
				RR		
				1,76 [0,908; 3,431] 0,0941	1,45 [0,725; 2,886] 0,2953	0,82 [0,454; 1,479] 0,5090
				OR		
n (%)	13 (3)	23 (6)	19 (5)	1,81 [0,905; 3,638] 0,0933	1,47 [0,715; 3,020] 0,2948	0,81 [0,434; 1,513] 0,5089
				ARR		
				0,03 [-0,004; 0,057] 0,0891	0,02 [-0,013; 0,044] 0,2922	-0,01 [-0,044; 0,022] 0,5082
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)						
				RR		
				0,33 [0,035; 3,182] 0,3392	0,66 [0,111; 3,925] 0,6475	1,98 [0,181; 21,789] 0,5752
				OR		
n (%)	3 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	0,33 [0,034; 3,193] 0,3388	0,66 [0,109; 3,959] 0,6474	1,99 [0,180; 22,033] 0,5751
				ARR		
				-0,01 [-0,016; 0,005] 0,3147	-0,00 [-0,014; 0,009] 0,6451	0,00 [-0,006; 0,012] 0,5676

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Erkrankungen des Nervensystems						
n (%)	24 (6)	23 (6)	21 (6)	**RR**		
				0,96 [0,549; 1,663] 0,8728	0,87 [0,491; 1,528] 0,6189	0,91 [0,510; 1,608] 0,7356
				OR		
				0,95 [0,528; 1,720] 0,8728	0,86 [0,469; 1,569] 0,6188	0,90 [0,489; 1,656] 0,7356
				ARR		
				-0,00 [-0,037; 0,032] 0,8728	-0,01 [-0,042; 0,025] 0,6186	-0,01 [-0,039; 0,028] 0,7355
Psychiatrische Erkrankungen						
n (%)	10 (3)	5 (1)	10 (3)	**RR**		
				0,50 [0,172; 1,445] 0,1999	0,99 [0,417; 2,350] 0,9808	1,98 [0,685; 5,750] 0,2069
				OR		
				0,49 [0,167; 1,453] 0,1992	0,99 [0,407; 2,405] 0,9808	2,01 [0,681; 5,940] 0,2062
				ARR		
				-0,01 [-0,033; 0,007] 0,1904	-0,00 [-0,023; 0,023] 0,9808	0,01 [-0,007; 0,033] 0,1976
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
n (%)	6 (2)	4 (1)	2 (< 1)	**RR**		
				0,66 [0,189; 2,337] 0,5245	0,33 [0,067; 1,624] 0,1726	0,50 [0,091; 2,692] 0,4165
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
				0,66 [0,185; 2,363] 0,5244	0,33 [0,065; 1,627] 0,1718	0,49 [0,090; 2,710] 0,4163
				ARR		
				-0,01 [-0,022; 0,011] 0,5216	-0,01 [-0,025; 0,004] 0,1508	-0,01 [-0,018; 0,007] 0,4068
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
				RR		
				0,57 [0,168; 1,931] 0,3664	0,07 [0,004; 1,151] 0,0624	0,11 [0,006; 2,040] 0,1386
				OR		
n (%)	7 (2)	4 (1)	0 (0)	0,57 [0,164; 1,947] 0,3660	0,06 [0,004; 1,138] 0,0612	0,11 [0,006; 2,033] 0,1376
				ARR		
				-0,01 [-0,025; 0,009] 0,3598	**-0,02** **[-0,033; -0,004]** **0,0123**	-0,01 [-0,022; 0,001] 0,0713
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
				RR		
				1,08 [0,500; 2,337] 0,8441	0,99 [0,450; 2,174] 0,9789	0,92 [0,423; 1,981] 0,8231
				OR		
n (%)	12 (3)	13 (3)	12 (3)	1,08 [0,488; 2,406] 0,8441	0,99 [0,439; 2,231] 0,9789	0,91 [0,411; 2,028] 0,8231
				ARR		
				0,00 [-0,023; 0,028] 0,8441	-0,00 [-0,025; 0,025] 0,9789	-0,00 [-0,028; 0,023] 0,8231

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
n (%)	10 (3)	14 (4)	9 (2)	**RR**		
				1,40 [0,628; 3,104] 0,4127	0,89 [0,366; 2,167] 0,7982	0,64 [0,279; 1,456] 0,2853
				OR		
				1,41 [0,619; 3,219] 0,4125	0,89 [0,357; 2,210] 0,7982	0,63 [0,269; 1,471] 0,2849
				ARR		
				0,01 [-0,015; 0,036] 0,4104	-0,00 [-0,025; 0,019] 0,7981	-0,01 [-0,038; 0,011] 0,2810
Gefäßerkrankungen						
n (%)	1 (< 1)	4 (1)	7 (2)	**RR**		
				3,99 [0,448; 35,526] 0,2149	6,93 [0,856; 56,021] 0,0696	1,74 [0,512; 5,882] 0,3755
				OR		
				4,02 [0,447; 36,149] 0,2142	7,04 [0,862; 57,482] 0,0686	1,75 [0,508; 6,028] 0,3752
				ARR		
				0,01 [-0,004; 0,020] 0,1792	**0,02 [0,001; 0,030] 0,0342**	0,01 [-0,009; 0,025] 0,3692

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es trat in der ITT in zwei SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf (Tabelle 4-173). Patienten berichteten in der SOC „Erkrankungen des

Gastrointestinaltrakts“ signifikant weniger UEs zugunsten von Fremanezumab in einer monatlichen Dosierung (RR = 0,49; 95 %-KI [0,276; 0,886]; p = 0,0180).
In der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ berichteten Patienten hingegen signifikant mehr UEs unter den beiden Fremanezumab-Dosierungen im Vergleich zu Placebo + zVTa. Dies ist darin begründet, dass Fremanezumab subkutan verabreicht wird und dies zu Irritationen und Beschwerden an der Injektionsstelle führen kann (vj. vs. P + zVTa: RR = 1,18; 95 %-KI [1,004; 1,381]; p = 0,0441; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,21; 95 %-KI [1,031; 1,412]; p = 0,0193).

Tabelle 4-174: HALO (CM) – Ergebnisse für **„UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	13 (27)	95 (30)	78 (24)	**RR**		
				1,11 [0,677; 1,825] 0,6745	0,90 [0,546; 1,498] 0,6969	0,81 [0,629; 1,052] 0,1151
				OR		
				1,16 [0,588; 2,283] 0,6698	0,87 [0,442; 1,732] 0,7005	0,75 [0,532; 1,070] 0,1143
				ARR		
				0,03 [-0,104; 0,163] 0,6620	-0,03 [-0,157; 0,107] 0,7072	-0,06 [-0,123; 0,013] 0,1132
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
n (%)	1 (2)	3 (1)	1 (0)	**RR**		
				0,46 [0,048; 4,302] 0,4933	0,15 [0,010; 2,371] 0,1784	0,33 [0,035; 3,158] 0,3362
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
				0,45 [0,046; 4,428] 0,4948	0,15 [0,009; 2,408] 0,1795	0,33 [0,034; 3,172] 0,3357
				ARR		
				-0,01 [-0,052; 0,030] 0,5956	-0,02 [-0,057; 0,023] 0,3963	-0,01 [-0,018; 0,006] 0,3121
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
n (%)	0 (0)	6 (2)	2 (1)	**RR**		
				2,00 [0,114; 34,871] 0,6360	0,76 [0,037; 15,606] 0,8590	0,33 [0,067; 1,624] 0,1728
				OR		
				2,03 [0,113; 36,657] 0,6306	0,77 [0,036; 16,172] 0,8634	0,33 [0,065; 1,628] 0,1720
				ARR		
				0,02 [-0,013; 0,050] 0,2470	0,01 [-0,023; 0,035] 0,6791	-0,01 [-0,030; 0,005] 0,1512
Erkrankungen des Immunsystems						
n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	**RR**		
				0,15 [0,003; 7,647] 0,3473	0,46 [0,019; 11,043] 0,6293	2,97 [0,122; 72,694] 0,5042
				OR		
				0,15 [0,003; 7,824] 0,3501	0,46 [0,018; 11,391] 0,6336	2,98 [0,121; 73,460] 0,5040
				ARR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
				0 [-0,028; 0,028] 1,0000	0 [-0,025; 0,032] 0,8327	0 [-0,005; 0,012] 0,4783
Endokrine Erkrankungen						
n (%)	0 (0)	2 (1)	2 (1)	**RR**		
				0,77 [0,037; 15,751] 0,8637	0,76 [0,037; 15,606] 0,8590	0,99 [0,140; 6,991] 0,9926
				OR		
				0,77 [0,037; 16,324] 0,8681	0,77 [0,036; 16,172] 0,8634	0,99 [0,139; 7,076] 0,9926
				ARR		
				0,01 [-0,023; 0,035] 0,6766	0,01 [-0,023; 0,035] 0,6791	0,00 [-0,012; 0,012] 0,9926
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
n (%)	0 (0)	5 (2)	2 (1)	**RR**		
				1,69 [0,095; 30,064] 0,7215	0,76 [0,037; 15,606] 0,8590	0,40 [0,077; 2,028] 0,2665
				OR		
				1,71 [0,093; 31,497] 0,7164	0,77 [0,036; 16,172] 0,8634	0,39 [0,076; 2,038] 0,2659
				ARR		
				0,02 [-0,015; 0,047] 0,3259	0,01 [-0,023; 0,035] 0,6791	-0,01 [-0,025; 0,007] 0,2496

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Psychiatrische Erkrankungen						
n (%)	1 (2)	6 (2)	9 (3)	**RR**		
				0,91 [0,112; 7,423] 0,9322	1,36 [0,176; 10,478] 0,7698	1,49 [0,535; 4,127] 0,4471
				OR		
				0,91 [0,107; 7,736] 0,9322	1,37 [0,169; 11,033] 0,7692	1,50 [0,528; 4,264] 0,4468
				ARR		
				0,00 [-0,044; 0,040] 0,9344	0,01 [-0,036; 0,051] 0,7423	0,01 [-0,014; 0,032] 0,4433
Erkrankungen des Nervensystems						
n (%)	1 (2)	22 (7)	22 (7)	**RR**		
				3,35 [0,462; 24,280] 0,2320	3,32 [0,457; 24,057] 0,2356	0,99 [0,560; 1,753] 0,9746
				OR		
				3,52 [0,464; 26,722] 0,2237	3,49 [0,459; 26,457] 0,2274	0,99 [0,537; 1,826] 0,9746
				ARR		
				0,05 [0,000; 0,096] 0,0515	0,05 [-0,001; 0,095] 0,0540	0,00 [-0,039; 0,038] 0,9746

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Augenerkrankungen						
n (%)	0 (0)	4 (1)	6 (2)	**RR**		
				1,38 [0,076; 25,266] 0,8275	1,98 [0,113; 34,550] 0,6405	1,49 [0,423; 5,217] 0,5363
				OR		
				1,40 [0,074; 26,380] 0,8228	2,01 [0,112; 36,312] 0,6351	1,50 [0,418; 5,349] 0,5362
				ARR		
				0,01 [-0,018; 0,043] 0,4231	0,02 [-0,013; 0,050] 0,2504	0,01 [-0,013; 0,025] 0,5330
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
n (%)	0 (0)	1 (0)	4 (1)	**RR**		
				0,46 [0,019; 11,146] 0,6334	1,37 [0,075; 25,034] 0,8324	3,96 [0,445; 35,265] 0,2169
				OR		
				0,46 [0,019; 11,498] 0,6377	1,39 [0,073; 26,134] 0,8277	4,00 [0,445; 35,983] 0,2161
				ARR		
				0,00 [-0,025; 0,032] 0,8312	0,01 [-0,018; 0,043] 0,4267	0,01 [-0,004; 0,023] 0,1796

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Herzerkrankungen						
n (%)	1 (2)	1 (0)	0 (0)	**RR**		
				0,15 [0,010; 2,393] 0,1805	0,05 [0,002; 1,227] 0,0666	0,33 [0,014; 8,077] 0,4970
				OR		
				0,15 [0,009; 2,431] 0,1816	0,05 [0,002; 1,237] 0,0672	0,33 [0,013; 8,112] 0,4968
				ARR		
				-0,02 [-0,057; 0,023] 0,3972	-0,02 [-0,068; 0,027] 0,3995	0,00 [-0,012; 0,005] 0,4763
Gefäßerkrankungen						
n (%)	1 (2)	3 (1)	7 (2)	**RR**		
				0,46 [0,048; 4,302] 0,4933	1,06 [0,133; 8,394] 0,9594	2,31 [0,603; 8,862] 0,2216
				OR		
				0,45 [0,046; 4,428] 0,4948	1,06 [0,127; 8,778] 0,9593	2,34 [0,600; 9,132] 0,2208
				ARR		
				-0,01 [-0,052; 0,030] 0,5956	0,00 [-0,041; 0,044] 0,9585	0,01 [-0,007; 0,031] 0,2063

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
n (%)	2 (4)	14 (4)	11 (3)	**RR**		
				1,07 [0,250; 4,545] 0,9320	0,83 [0,189; 3,630] 0,8037	0,78 [0,359; 1,689] 0,5262
				OR		
				1,07 [0,235; 4,850] 0,9319	0,82 [0,177; 3,831] 0,8042	0,77 [0,345; 1,724] 0,5261
				ARR		
				0,00 [-0,057; 0,062] 0,9304	-0,01 [-0,066; 0,052] 0,8162	-0,01 [-0,039; 0,020] 0,5251
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
n (%)	3 (6)	23 (7)	18 (6)	**RR**		
				1,17 [0,364; 3,740] 0,7954	0,90 [0,277; 2,958] 0,8683	0,78 [0,427; 1,409] 0,4038
				OR		
				1,18 [0,340; 4,086] 0,7946	0,90 [0,255; 3,172] 0,8686	0,76 [0,403; 1,441] 0,4035
				ARR		
				0,01 [-0,063; 0,083] 0,7835	-0,01 [-0,077; 0,066] 0,8730	-0,02 [-0,054; 0,022] 0,4023

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Leber- und Gallenerkrankungen						
n (%)	0 (0)	2 (1)	3 (1)	**RR**		
				0,77 [0,037; 15,751] 0,8637	1,06 [0,056; 20,299] 0,9668	1,49 [0,250; 8,835] 0,6631
				OR		
				0,77 [0,037; 16,324] 0,8681	1,07 [0,055; 21,116] 0,9623	1,49 [0,247; 8,981] 0,6630
				ARR		
				0,01 [-0,023; 0,035] 0,6766	0,01 [-0,021; 0,039] 0,5433	0,00 [-0,010; 0,017] 0,6607
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
n (%)	2 (4)	11 (3)	9 (3)	**RR**		
				0,84 [0,191; 3,663] 0,8132	0,68 [0,151; 3,048] 0,6128	0,81 [0,341; 1,930] 0,6352
				OR		
				0,83 [0,179; 3,868] 0,8137	0,67 [0,140; 3,193] 0,6145	0,81 [0,329; 1,970] 0,6351
				ARR		
				-0,01 [-0,066; 0,052] 0,8246	-0,01 [-0,071; 0,045] 0,6585	-0,01 [-0,033; 0,020] 0,6346

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
n (%)	2 (4)	23 (7)	18 (6)	**RR**		
				1,75 [0,426; 7,192] 0,4377	1,36 [0,325; 5,668] 0,6756	0,78 [0,427; 1,409] 0,4038
				OR		
				1,81 [0,413; 7,919] 0,4322	1,38 [0,310; 6,131] 0,6739	0,76 [0,403; 1,441] 0,4035
				ARR		
				0,03 [-0,032; 0,093] 0,3342	0,01 [-0,046; 0,075] 0,6382	-0,02 [-0,054; 0,022] 0,4023
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
n (%)	0 (0)	4 (1)	1 (0)	**RR**		
				1,38 [0,076; 25,266] 0,8275	0,46 [0,019; 11,043] 0,6293	0,25 [0,028; 2,204] 0,2108
				OR		
				1,40 [0,074; 26,380] 0,8228	0,46 [0,018; 11,391] 0,6336	0,25 [0,027; 2,207] 0,2100
				ARR		
				0,01 [-0,018; 0,043] 0,4231	0,00 [-0,025; 0,032] 0,8327	-0,01 [-0,023; 0,004] 0,1753

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
n (%)	2 (4)	3 (1)	1 (0)	**RR**		
				0,23 [0,039; 1,332] 0,1007	**0,08 [0,007; 0,816] 0,0334**	0,33 [0,035; 3,158] 0,3362
				OR		
				0,22 [0,036; 1,357] 0,1031	0,07 [0,006; 0,816] 0,0336	0,33 [0,034; 3,172] 0,3357
				ARR		
				-0,03 [-0,088; 0,025] 0,2736	-0,04 [-0,093; 0,018] 0,1844	-0,01 [-0,018; 0,006] 0,3121
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
n (%)	22 (45)	153 (48)	174 (54)	**RR**		
				1,06 [0,760; 1,473] 0,7370	1,19 [0,860; 1,653] 0,2904	1,13 [0,967; 1,313] 0,1265
				OR		
				1,11 [0,607; 2,032] 0,7325	1,41 [0,773; 2,586] 0,2605	1,27 [0,935; 1,733] 0,1257
				ARR		
				0,03 [-0,123; 0,176] 0,7316	0,09 [-0,063; 0,236] 0,2571	0,06 [-0,017; 0,137] 0,1248

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Untersuchungen						
n (%)	2 (4)	18 (6)	19 (6)	**RR**		
				1,37 [0,328; 5,721] 0,6664	1,43 [0,344; 5,960] 0,6214	1,05 [0,559; 1,956] 0,8885
				OR		
				1,39 [0,313; 6,191] 0,6645	1,46 [0,329; 6,468] 0,6189	1,05 [0,540; 2,037] 0,8885
				ARR		
				0,02 [-0,046; 0,076] 0,6269	0,02 [-0,043; 0,079] 0,5707	0,00 [-0,033; 0,038] 0,8884
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
n (%)	6 (12)	15 (5)	19 (6)	**RR**		
				0,38 [0,155; 0,934] 0,0349	0,48 [0,201; 1,137] 0,0948	1,25 [0,649; 2,426] 0,4995
				OR		
				0,35 [0,129; 0,951] 0,0395	0,44 [0,168; 1,176] 0,1024	1,27 [0,634; 2,547] 0,4993
				ARR		
				-0,08 [-0,170; 0,019] 0,1161	-0,06 [-0,159; 0,031] 0,1880	0,01 [-0,022; 0,046] 0,4980

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es trat in der mITTa in den SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab und Placebo + zVTa auf (mtl. vs. P + zVTa: RR = 0,08; 95 %-KI [0,007; 0,816]; p = 0,0334; vj. vs. P + zVTa: RR = 0,38; 95 %-KI [0,155; 0,934]; p = 0,0349) (Tabelle 4-174).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.19 HALO (CM) – Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT

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

Tabelle 4-175: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "Therapieabbrüche aufgrund von UEs"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.18) oder nach Ermessen des Prüfarztes erfolgten. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase) Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-176: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-177: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbrüche aufgrund von UEs – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte						
n (%)	8 (2)	5 (1)	7 (2)	**RR**		
				0,62 [0,206; 1,888] 0,4032	0,87 [0,317; 2,363] 0,7785	1,39 [0,445; 4,337] 0,5718
				OR		
				0,62 [0,200; 1,907] 0,4029	0,86 [0,310; 2,405] 0,7785	1,40 [0,439; 4,439] 0,5716
				ARR		
				-0,01 [-0,027; 0,011] 0,3986	-0,00 [-0,023; 0,017] 0,7783	0,01 [-0,013; 0,023] 0,5700

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

In der ITT war kein signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Anzahl an Patienten mit einem UE, welches zu einem Therapieabbruch führte (Tabelle 4-177).

Tabelle 4-178: HALO (CM) – Ergebnisse für **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte						
n (%)	0 (0)	4 (1)	6 (2)	**RR**		
				1,38 [0,076; 25,266] 0,8275	1,98 [0,113; 34,550] 0,6405	1,49 [0,423; 5,217] 0,5363
				OR		
				1,40 [0,074; 26,380] 0,8228	2,01 [0,112; 36,312] 0,6351	1,50 [0,418; 5,349] 0,5362
				ARR		
				0,01 [-0,018; 0,043] 0,4231	0,02 [-0,013; 0,050] 0,2504	0,01 [-0,013; 0,025] 0,5330

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

In der mITTa trat kein Behandlungsunterschied in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund eines UEs auf (Tabelle 4-178).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.20 HALO (CM) – SUEs – RCT

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

Tabelle 4-179: HALO (CM) – Operationalisierung des Endpunktes "SUEs"

Studie	Operationalisierung
HALO (CM)	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig: • den Tod eines Patienten zur Folge haben • ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen Geplante Krankenhausaufenthalte vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten wurden nicht als SUE gewertet, es sei denn, die zu behandelnde Krankheit verschlechterte sich bereits während der Teilnahme des Patienten an dieser Studie. • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen • ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt, noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. Jegliche mutmaßliche Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation, wird als bedeutendes medizinisches Ereignis angesehen. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase). Außerhalb dieses Zeitraums sollte der Sponsor informiert werden. Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-180: HALO (CM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ 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
HALO (CM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HIT-6 Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-181: HALO (CM) – Ergebnisse für **„SUEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUEs – ITT						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**375**	**376**	**379**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE						
n (%)	6 (2)	3 (< 1)	5 (1)	**RR**		
				0,50 [0,126; 1,979] 0,3225	0,82 [0,254; 2,679] 0,7482	1,65 [0,398; 6,870] 0,4889
				OR		
				0,49 [0,123; 1,993] 0,3221	0,82 [0,249; 2,718] 0,7482	1,66 [0,394; 7,005] 0,4887
				ARR		
				-0,03 [-0,091; 0,021] 0,2263	-0,03 [-0,085; 0,028] 0,3243	0,01 [-0,009; 0,021] 0,4176

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

In der ITT lag kein Behandlungsunterschied bei SUEs vor (Tabelle 4-181).

Tabelle 4-182: HALO (CM) – Ergebnisse für **„SUEs – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUEs – mITTa						
HALO (CM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**49**	**322**	**325**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE						
n (%)	2 (4)	2 (1)	4 (1)	**RR**		
				0,15 [0,022; 1,056] 0,0567	0,30 [0,057; 1,603] 0,1596	1,98 [0,365; 10,743] 0,4278
				OR		
				0,15 [0,020; 1,068] 0,0581	0,29 [0,052; 1,643] 0,1628	1,99 [0,363; 10,962] 0,4275
				ARR		
				-0,03 [-0,091; 0,021] 0,2263	-0,03 [-0,085; 0,028] 0,3243	0,01 [-0,009; 0,021] 0,4176

ARR = absolute Risikoreduktion, CM = chronische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

In der ITT war kein signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf SUEs zu verzeichnen (Tabelle 4-182).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.21 HALO (EM) – Überlebensrate – RCT

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

Tabelle 4-183: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen berichtet. Erhebungszeitraum: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-184: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Überlebensrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Es verstarb ein Patient innerhalb der ITT- und mITTa-Population der Studie HALO (EM).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Für alle Endpunkte (Abschnitt 4.3.1.3.1.22 bis 4.3.1.3.1.31), die aus dem elektronischen Kopfschmerztagebuch berechnet wurden, lag die Compliance (Rücklaufquote) der Patienten der ITT beim Ausfüllen des Tagebuchs bei mindestens 91 % (Tabelle 4-185).

Tabelle 4-185: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**Tagebucheinträge– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote) – ITT			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**294**	**291**	**290**
Baseline			
n (%)	293 (> 99)	291 (100)	288 (> 99)
Monat 3			
n (%)	267 (91)	267 (92)	258 (89)
12 Wochen			
n (%)	290 (99)	288 (99)	287 (99)

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Für alle Endpunkte (Abschnitt 4.3.1.3.1.22 bis 4.3.1.3.1.31), die aus dem elektronischen Kopfschmerztagebuch berechnet wurden, lag die Compliance (Rücklaufquote) der Patienten der mITTa beim Ausfüllen des Tagebuchs bei mindestens 89 % (Tabelle 4-186).

Tabelle 4-186: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**Tagebucheinträge – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote) – mITTa			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**45**	**256**	**249**
Baseline			
n (%)	45 (100)	256 (100)	247 (99)
Monat 3			
n (%)	40 (89)	233 (91)	221 (89)
12 Wochen			
n (%)	44 (98)	253 (99)	246 (99)

EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

4.3.1.3.1.22 HALO (EM) – MMD – RCT

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

Tabelle 4-187: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung der durchschnittlichen MMD"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 85 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 48 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Migräne mit oder ohne Aura auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt

Studie	Operationalisierung
	vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-188: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-189: HALO (EM) – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MMD – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n	293	291	288	-		
MW (SD)	9,13 (2,65)	9,26 (2,65)	8,92 (2,63)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,99 (4,01)	-4,13 (4,15)	-4,20 (3,90)	-1,06 [-1,685; -0,439] 0,0009	-1,27 [-1,894; -0,645] < 0,0001	-0,21 [-0,834; 0,419] 0,5156
LS MW (SE)	-2,58 (0,27)	-3,65 (0,28)	-3,85 (0,27)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,112; -2,056	-4,186, -3,106	-4,387; -3,320	-0,28 [-0,442; -0,116] 0,0008	-0,31 [-0,470; -0,143] 0,0002	-0,02 [-0,181; 0,145] 0,8252
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-2,55 (3,44)	-3,87 (3,58)	-3,98 (3,39)	-1,22 [-1,757; -0,680] < 0,0001	-1,47 [-2,015; -0,934] < 0,0001	-0,26 [-0,798; 0,285] 0,3534
LS MW (SE)	-2,15 (0,24)	-3,37 (0,25)	-3,62 (0,25)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,629; -1,669	-3,860; -2,875	-4,109; -3,139	**-0,38 [-0,539; -0,212]** < 0,0001	**-0,42 [-0,582; -0,253]** < 0,0001	-0,03 [-0,193; 0,132] 0,7131

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MMD = monthly migraine days, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-190: HALO (EM) – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD – mITTa – Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MMD – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n	45	256	247	-		
MW (SD)	9,05 (2,58)	9,31 (2,64)	8,88 (2,61)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,87 (4,04)	-4,16 (4,11)	-4,32 (3,84)	-2,38 [-4,172; -0,580] 0,0055	-2,67 [-4,474; -0,866] 0,0015	-0,29 [-1,067; 0,480] 0,6468
LS MW (SE)	-1,52 (0,65)	-3,90 (0,35)	-4,19 (0,35)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,788; -0,254	-4,590; -3,205	-4,885; -3,498	**-0,56 [-0,877; -0,237]** 0,0006	**-0,63 [-0,953; -0,309]** 0,0001	-0,04 [-0,215; 0,135] 0,6527
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,54 (3,18)	-3,90 (3,59)	-4,06 (3,35)	-2,45 [-4,245; -0,653] 0,0040	-2,74 [-4,548; -0,941] 0,0011	-0,30 [-1,069; 0,478] 0,6429
LS MW (SE)	-1,19 (0,65)	-3,64 (0,35)	-3,93 (0,35)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,455; 0,079	-4,330; -2,944	-4,626; -3,239	**-0,67 [-0,988; -0,345]** < 0,0001	**-0,76 [-1,080; -0,432]** < 0,0001	-0,05 [-0,221; 0,129] 0,6062

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MMD = monthly migraine days, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie
Statistische Auswertung basierend auf MMRM.
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung von MMD, jedoch lag das KI des Hedges' g in Monat 3 nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,28; 95 %-KI [-0,442; -0,116]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,31; 95 %-KI [-0,470; -0,143]) (Tabelle 4-189). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,02; 95 %-KI [-0,181; 0,145]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,03; 95 %-KI [-0,193; 0,132]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-190). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,56; 95 %-KI [-0,877; -0,237]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,63; 95 %-KI [-0,953; -0,309]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,67; 95 %-KI [-0,988; -0,345]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,76; 95 %-KI [-1,080; -0,432]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,04; 95 %-KI [-0,215; 0,135]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,05; 95 %-KI [-0,221; 0,129]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.23 HALO (EM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – RCT

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

Tabelle 4-191: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 85 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 48 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 2 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Migräne mit oder ohne Aura auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 2 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. Es wurden die Patienten als Responder gewertet, die eine ≥ 50 %ige Reduktion der MMD zeigten. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-192: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-193: HALO (EM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	293 (> 99) 114 (39) 179 (61)	291 (100) 152 (52) 139 (48)	288 (> 99) 164 (57) 124 (43)	**RR**		
				1,34 [1,121; 1,608] 0,0014	**1,46 [1,228; 1,744] < 0,0001**	1,09 [0,939; 1,265] 0,2555
				OR		
				1,72 [1,236, 2,385] 0,0013	**2,08 [1,491; 2,891] < 0,0001**	1,21 [0,872; 1,678] 0,2552
				ARR		
				0,13 [0,053; 0,213] 0,0012	**0,18 [0,100; 0,260] < 0,0001**	0,05 [-0,034; 0,128] 0,2550
Über 12 Wochen						
n (%) Ja (%) Nein (%)	293 (> 99) 89 (30) 204 (69)	291 (100) 139 (48) 152 (52)	288 (> 99) 150 (52) 138 (48)	**RR**		
				1,57 [1,273; 1,942] < 0,0001	**1,71 [1,396; 2,106] < 0,0001**	1,09 [0,926; 1,284] 0,2994
				OR		
				2,10 [1,493; 2,942] < 0,0001	**2,49 [1,774; 3,500] < 0,0001**	1,19 [0,858; 1,647] 0,2991
				ARR		
				0,17 [0,096; 0,252] < 0,0001	**0,22 [0,139; 0,295] < 0,0001**	0,04 [-0,038; 0,125] 0,2989

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-194: HALO (EM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				2,11 [1,245; 3,574] 0,0055	**2,37 [1,402; 4,002] 0,0013**	1,12 [0,957; 1,317] 0,1544
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 11 (24) 34 (76)	256 (100) 132 (52) 124 (48)	247 (99) 143 (58) 104 (42)	**3,29 [1,597; 6,778] 0,0012**	**4,25 [2,058; 8,777] 0,0001**	1,29 [0,908; 1,837] 0,1541
				ARR		
				0,27 [0,131; 0,411] 0,0001	**0,33 [0,195; 0,474] < 0,0001**	0,06 [-0,024; 0,150] 0,1529
Über 12 Wochen						
				RR		
				3,06 [1,532; 6,125] 0,0015	**3,38 [1,695; 6,752] 0,0005**	1,10 [0,927; 1,315] 0,2649
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 7 (16) 38 (84)	256 (100) 122 (48) 134 (52)	247 (99) 130 (53) 117 (47)	**4,94 [2,128; 1,479] 0,0002**	**6,03 [2,594; 4,027] < 0,0001**	1,22 [0,860; 1,732] 0,2648
				ARR		
				0,32 [0,199; 0,443] 0,000	**0,37 [0,248; 0,494] 0,000**	0,05 [-0,038; 0,137] 0,2640

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, KI = Konfidenzintervall, MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es erreichten signifikant mehr Patienten in der ITT unter Fremanezumab und unabhängig von der Dosierung eine Reduktion um ≥ 50 % der MMD (Tabelle 4-193).
Es zeigte sich eine 1,34-mal bzw. 1,46-mal sowie eine 1,57-mal bzw. 1,71-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in Monat 3 sowie über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,34; 95 %-KI [1,121; 1,608]; p = 0,0014; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,46; 95 %-KI [1,228; 1,744]; p < 0,0001; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,57; 95 %-KI [1,273; 1,942]; p < 0,0001; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,71; 95 %-KI [1,396; 2,106]; p < 0,0001). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,09; 95 %-KI [0,939; 1,265]; p = 0,2555; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: RR = 1,09; 95 %-KI [0,926; 1,284]; p = 0,2994).

mITTa

Es zeigte sich eine 2,11-mal bzw. 2,37-mal sowie eine 3,06-mal bzw. 3,38-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in Monat 3 sowie über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: RR = 2,11; 95 %-KI [1,245; 3,574]; p = 0,0055; mtl. vs. P + zVTa: RR = 2,37; 95 %-KI [1,402; 4,002]; p = 0,0013; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: RR = 3,06; 95 %-KI [1,532; 6,125]; p = 0,0015; mtl. vs. P + zVTa: RR = 3,38; 95 %-KI [1,695; 6,752]; p = 0,0005) (Tabelle 4-194). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,12; 95 %-KI [0,957; 1,317]; p = 0,1544; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: RR = 1,10; 95 %-KI [0,927; 1,315]; p = 0,2649).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.24 HALO (EM) – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-195: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Schwere auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-196: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-197: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	-		
Baseline						
n	293	291	288	-		
MW (SD)	8,13 (3,12)	8,44 (3,26)	8,08 (3,07)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,34 (3,82)	-3,62 (4,17)	-3,66 (3,72)	-1,13 [-1,723; -0,534] 0,0002	-1,33 [-1,924; -0,733] < 0,0001	-0,20 [-0,798; 0,397] 0,5103
LS MW (SE)	-2,14 (0,26)	-3,27 (0,26)	-3,47 (0,26)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,647; -1,640	-3,787; -2,757	-3,980; -2,965	-0,32 [-0,484; -0,158] 0,0001	-0,35 [-0,514; -0,186] < 0,0001	-0,01 [-0,173; 0,153] 0,9073
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,87 (3,34)	-3,49 (3,64)	-3,47 (3,28)	-1,46 [-1,975; -0,952] < 0,0001	-1,62 [-2,130; -1,105] < 0,0001	-0,15 [-0,668; 0,360] 0,5577
LS MW (SE)	-1,67 (0,23)	-3,13 (0,24)	-3,29 (0,23)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,126; -1,215	-3,603; -2,666	-3,747; -2,828	**-0,46** **[-0,629; -0,300]** < 0,0001	**-0,48** **[-0,650; -0,320]** < 0,0001	0,01 [-0,158; 0,168] 0,9506

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-198: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n	45	256	247	-		
MW (SD)	8,33 (2,98)	8,42 (3,35)	8,00 (3,07)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,32 (3,00)	-3,57 (4,13)	-3,77 (3,69)	-2,43 [-4,100; -0,764] 0,0018	-2,82 [-4,492; -1,141] 0,0002	-0,39 [-1,104; 0,334] 0,4205
LS MW (SE)	-1,04 (0,60)	-3,47 (0,33)	-3,85 (0,33)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,214; 0,142	-4,111; -2,825	-4,495; -3,210	**-0,56 [-0,883; -0,243]** 0,0006	**-0,68 [-1,002; -0,357]** < 0,0001	-0,05 [-0,226; 0,124] 0,5679
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,21 (2,69)	-3,46 (3,67)	-3,57 (3,22)	-2,43 [-4,097; -0,761] 0,0019	-2,72 [-4,392; -1,041] 0,0004	-0,29 [-1,007; 0,431] 0,6159
LS MW (SE)	-0,93 (0,60)	-3,36 (0,33)	-3,65 (0,33)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,107; 0,249	-4,001; -2,715	-4,289; -3,003	**-0,63 [-0,954; -0,313]** 0,0001	**-0,75 [-1,072; -0,425]** < 0,0001	-0,03 [-0,207; 0,143] 0,7216

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, Mittelwert, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab in Monat 3 (Tabelle 4-197). Die durchschnittliche monatliche Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere war unter Fremanezumab signifikant verringert. Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,32; [-0,484; -0,158]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,35; [-0,514; -0,186]).
Über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zeigte sich ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g =-0,46; [-0,629; -0,300]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,48; [-0,650; -0,320]).
Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,01; [-0,173; 0,153]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,01; [-0,158; 0,168]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-198). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,56; 95 %-KI [-0,883; -0,243]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,68; 95 %-KI [-1,002; -0,357]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,63; 95 %-KI [-0,954; -0,313]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,75; 95 %-KI [-1,072; -0,425]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,05; 95 %-KI [-0,226; 0,124]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,03; 95 %-KI [-0,207; 0,143]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.25 HALO (EM) – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-199: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst [7]. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Schwere auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert.

Studie	Operationalisierung
	MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-200: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-201: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n	293	291	288	-		
MW (SD)	55,75 (26,47)	57,14 (29,97)	57,10 (30,04)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-16,29 (30,87)	-23,66 (42,48)	-27,65 (32,85)	-6,54 [-11,876; -1,210] 0,0163	-10,66 [-16,011; -5,317] < 0,0001	-4,12 [-9,478; 1,235] 0,1314
LS MW (SE)	-14,56 (2,36)	-21,10 (2,41)	-25,23 (2,38)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-19,192; -9,931	-25,844; -16,365	-29,897; -20,555	-0,20 [-0,361; -0,036] 0,0167	-0,36 [-0,520; -0,193] < 0,0001	-0,11 [-0,268; 0,058] 0,2063
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-12,57 (27,08)	-21,92 (40,71)	-25,99 (30,45)	-8,56 [-13,505; -3,614] 0,0007	-12,74 [-17,698; -7,781] < 0,0001	-4,18 [-9,148; 0,787] 0,0990
LS MW (SE)	-10,79 (2,25)	-19,35 (2,31)	-23,53 (2,27)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-15,200; -6,377	-23,872; -14,824	-27,977; -19,079	-0,27 [-0,433; -0,108] 0,0011	**-0,47 [-0,631; -0,301]** < 0,0001	-0,11 [-0,276; 0,050] 0,1735

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-202: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n	45	256	247	-		
MW (SD)	61,65 (38,54)	56,63 (29,73)	56,58 (28,86)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-10,79 (27,73)	-22,54 (42,96)	-28,94 (30,22)	-16,68 [-33,562; 0,204] 0,0537	-23,02 [-39,970; -6,068] 0,0042	-6,34 [-13,439; 0,758] 0,0912
LS MW (SE)	-5,70 (6,03)	-22,38 (3,35)	-28,72 (3,35)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-17,528; 6,123	-28,953; -15,810	-35,289; -22,155	-0,29 [-0,603; 0,032] 0,0783	**-0,61 [-0,928; -0,285]** 0,0002	-0,17 [-0,347; 0,004] 0,0549
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-8,06 (24,30)	-20,95 (41,65)	-26,90 (27,64)	-17,81 [-34,698; -0,931] 0,0357	-23,71 [-40,657; -6,755] 0,0030	-5,89 [-12,989; 1,207] 0,1262
LS MW (SE)	-2,97 (6,03)	-20,79 (3,35)	-26,68 (3,35)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-14,798; 8,853	-27,358; -14,216	-33,245; -20,111	-0,32 [-0,643; -0,007] 0,0452	**-0,69 [-1,015; -0,369]** < 0,0001	-0,17 [-0,343; 0,008] 0,0608

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-201). Die durchschnittliche monatliche Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere war unter Fremanezumab signifikant verringert. Das KI des Hedges' g lag jedoch in Monat 3 nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,20; 95 %-KI [-0,361; -0,036]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,36; 95 %-KI [-0,520; -0,193]). Betrachtet man die gesamte doppelblinde Behandlungsphase über 12 Wochen lag das KI des Hedges' g für eine monatliche Dosierung von Fremanezumab außerhalb des Irrelevanzbereichs und es zeigte sich ein relevanter positiver Effekt gegenüber Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere (12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,27; 95 %-KI [-0,433; -0,108]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,47; 95 %-KI [-0,631; -0,301]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,11; 95 %-KI [-0,268; 0,058]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,11; 95 %-KI [-0,276; 0,050]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab. Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,61; 95 %-KI [-0,928; 0,285]; 12 Wochen: mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,69; 95 %-KI [-1,015; -0,369]) (Tabelle 4-202). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,17; 95 %-KI [-0,347; 0,004]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,17; 95 %-KI [-0,343; 0,008]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.26 HALO (EM) – MHD– RCT

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

Tabelle 4-203: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der MHD"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-204: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-205: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MHD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MHD – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n	293	291	288	-		
MW (SD)	6,93 (3,12)	7,18 (3,14)	6,82 (2,90)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,05 (3,65)	-3,37 (3,63)	-3,20 (3,43)	-1,19 [-1,727; -0,648] < 0,0001	-1,18 [-1,721; -0,639] < 0,0001	0,01 [-0,535; 0,549] 0,9797
LS MW (SE)	-1,82 (0,23)	-3,00 (0,24)	-3,00 (0,23)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,271; -1,359	-3,470; -2,536	-3,456; -2,536	-0,36 [-0,525; -0,198] < 0,0001	-0,32 [-0,486; -0,159] 0,0001	0,05 [-0,114; 0,212] 0,5526
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,68 (3,23)	-3,30 (3,14)	-3,09 (2,97)	-1,49 [-1,952; -1,031] < 0,0001	-1,45 [-1,916; -0,993] < 0,0001	0,04 [-0,426; 0,500] 0,8758
LS MW (SE)	-1,44 (0,21)	-2,93 (0,22)	-2,89 (0,21)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,848; -1,028	-3,352; -2,507	-3,306; -2,479	**-0,51** **[-0,674; -0,345]** < 0,0001	**-0,46** **[-0,620; -0,291]** < 0,0001	0,07 [-0,095; 0,231] 0,4118

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-206: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MHD – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MHD – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n	45	256	247	-		
MW (SD)	7,33 (3,13)	7,17 (3,22)	6,74 (2,87)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,50 (2,96)	-3,36 (3,62)	-3,28 (3,36)	-1,87 [-3,334; -0,408] 0,0077	-1,98 [-3,448; -0,508] 0,0046	-0,11 [-0,738; 0,524] 0,9162
LS MW (SE)	-1,23 (0,53)	-3,10 (0,29)	-3,21 (0,29)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,263; -0,195	-3,664; -2,536	-3,770; -2,644	**-0,53 [-0,845; -0,206]** 0,0013	**-0,54 [-0,858; -0,217]** 0,0010	0,02 [-0,152; 0,198] 0,7977
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,26 (2,47)	-3,30 (3,16)	-3,13 (2,91)	-2,05 [-3,514; -0,588] 0,0029	-2,08 [-3,548; -0,607] 0,0027	-0,03 [-0,658; 0,604] 0,9946
LS MW (SE)	-0,98 (0,53)	-3,03 (0,29)	-3,06 (0,29)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,016; 0,053	-3,596; -2,469	-3,622; -2,496	**-0,66 [-0,984; -0,342]** 0,0001	**-0,65 [-0,977; -0,333]** 0,0001	0,06 [-0,119; 0,231] 0,5313

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, mITTa = modified intention-to-treat a, MD = Mittelwertdifferenz, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied in Monat 3 für beide Fremanezumab-Dosierungen gegenüber Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der MHD, jedoch lag das KI des Hedges' g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,36; 95 %-KI [-0,525; -0,198]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,32; 95 %-KI [-0,486; -0,159]) (Tabelle 4-205). Betrachtet man die gesamte doppelblinde Behandlungsphase über 12 Wochen lag das KI des Hedges' g außerhalb des Irrelevanzbereichs und es zeigte sich ein relevanter positiver Effekt einer Fremanezumab-Behandlung gegenüber Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der MHD (12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,51; 95 %-KI [-0,674; -0,345]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,46; 95 %-KI [-0,620; -0,291]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,05; 95 %-KI [-0,114; 0,212]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,07; 95 %-KI [-0,095; 0,231]).

mITTa

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied für beide Fremanezumab-Dosierungen gegenüber Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der MHD (Tabelle 4-206). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,53; 95 %-KI [-0,845; -0,206]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,54; 95 %-KI [-0,858; -0,217]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,66; 95 %-KI [-0,984; -0,342]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,65; 95 %-KI [-0,977; -0,333]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,02; 95 %-KI [-0,152; 0,198]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,06; 95 %-KI [-0,119; 0,231]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.27 HALO (EM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – RCT

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

Tabelle 4-207: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Die Definition eines Kopfschmerztages findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.25. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-208: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD" 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD" wird somit als „niedrig" eingestuft.

Tabelle 4-209: HALO (EM) – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD **– ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	294	291	290	-		
In Monat 3						
				RR		
				1,45 [1,218; 1,722] < 0,0001	**1,42 [1,196; 1,695] < 0,0001**	0,98 [0,853; 1,132] 0,8096
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	289 (98) 115 (39) 174 (59)	288 (99) 166 (57) 122 (42)	286 (99) 162 (56) 124 (43)	**2,06 [1,477; 2,869] < 0,0001**	**1,98 [1,418; 2,755] < 0,0001**	0,96 [0,690; 1,336] 0,8096
				ARR		
				0,18 [0,098; 0,259] < 0,0001	**0,17 [0,088; 0,249] < 0,0001**	-0,01 [-0,091; 0,071] 0,8096
Über 12 Wochen						
				RR		
				1,90 [1,529; 2,351] < 0,0001	**1,91 [1,540; 2,367] < 0,0001**	1,01 [0,863; 1,175] 0,9298
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	292 (99) 81 (28) 211 (72)	289 (99) 152 (52) 137 (47)	287 (99) 152 (52) 135 (47)	**2,98 [2,047; 4,080] < 0,0001**	**2,93 [2,076, 4,143] < 0,0001**	1,01 [0,732; 1,408] 0,9298
				ARR		
				0,25 [0,171, 0,326] < 0,0001	**0,25 [0,175; 0,329] < 0,0001**	0,00 [-0,078; 0,085] 0,9298

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-210: HALO (EM) – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,85 [1,180; 2,887] 0,0073	**1,83 [1,172; 2,872] 0,0079**	0,99 [0,855; 1,156] 0,9391
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 14 (31) 31 (69)	256 (100) 147 (57) 109 (43)	247 (99) 141 (57) 106 (43)	**2,99 [1,516; 5,883] 0,0016**	**2,95 [1,493; 5,811] 0,0018**	0,99 [0,693; 1,404] 0,9391
				ARR		
				0,26 [0,115; 0,411] 0,0005	**0,26 [0,111; 0,408] 0,0006**	0,00 [-0,090; 0,083] 0,9391
Über 12 Wochen						
				RR		
				2,92 [1,542; 5,538] 0,0010	**3,01 [1,587; 5,695] 0,0007**	1,03 [0,872; 1,214] 0,7382
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 8 (18) 37 (82)	256 (100) 133 (52) 123 (48)	247 (99) 132 (53) 115 (47)	**5,00 [2,241; 11,159] 0,0001**	**5,31 [2,376; 11,863] < 0,0001**	1,06 [0,748; 1,507] 0,7382
				ARR		
				0,34 [0,214; 0,469] < 0,0001	**0,36 [0,229; 0,484] < 0,0001**	0,01 [-0,072; 0,102] 0,7382

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es erreichten signifikant mehr Patienten in der ITT unter Fremanezumab und unabhängig von der Dosierung eine Reduktion um ≥ 50 % der MHD (Tabelle 4-209).
Es zeigte sich eine 1,45-mal bzw. 1,42-mal sowie eine 1,90-mal bzw. 1,91-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MHD unter Fremanezumab in Monat 3 sowie über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,45; 95 %-KI [1,218; 1,722]; p < 0,0001; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,42; 95 %-KI [1,196; 1,695]; p < 0,0001; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,90; 95 %-KI [1,529; 2,351]; p < 0,0001; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,91; 95 %-KI [1,540; 2,367]; p < 0,0001). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 0,98; 95 %-KI [0,853; 1,132]; p = 0,8096; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: RR = 1,01; 95 %-KI [0,863; 1,175]; p = 0,9298).

mITTa
Es erreichten signifikant mehr Patienten in der mITTa unter Fremanezumab und unabhängig von der Dosierung eine Reduktion um ≥ 50 % der MHD (Tabelle 4-210).
Es zeigte sich eine 1,85-mal bzw. 1,83-mal sowie eine 2,92-mal bzw. 3,01-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MHD unter Fremanezumab in Monat 3 sowie über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,85; 95 %-KI [1,180; 2,887]; p = 0,0073; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,83; 95 %-KI [1,172; 2,872]; p = 0,0079; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: RR = 2,92; 95 %-KI [1,542; 5,538]; p = 0,0010; mtl. vs. P + zVTa: RR = 3,01; 95 %-KI [1,587; 5,695]; p = 0,0007). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 0,99; 95 %-KI [0,855; 1,156]; p = 0,9391; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: RR = 1,03; 95 %-KI [0,872; 1,214]; p = 0,7382).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.28 HALO (EM) – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-211: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. • Falls für den Patienten bei ≥ 10 Tagen ab Baseline Wirksamkeitsbewertungen vorlagen, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für < 10 Tage ab Baseline Daten vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die

Studie	Operationalisierung
	vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-212: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-213: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	-		
Baseline						
n	293	291	288	-		
MW (SD)	31,62 (23,21)	33,29 (25,41)	31,73 (23,65)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-10,82 (23,21)	-16,44 (24,06)	-16,90 (23,95)	-4,72 [-7,948; -1,496] 0,0042	-6,05 [-9,286; -2,819] 0,0003	-1,33 [-4,571; 1,910] 0,4205
LS MW (SE)	-10,16 (1,41)	-14,88 (1,44)	-16,21 (1,43)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-12,932; -7,384	-17,716; -12,044	-19,010; -13,411	-0,24 [-0,401; -0,075] 0,0042	-0,26 [-0,421; -0,094] 0,0020	-0,02 [-0,182; 0,144] 0,8194
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-8,42 (20,90)	-15,59 (22,32)	-15,82 (21,28)	-6,38 [-9,288; -3,476] < 0,0001	-7,42 [-10,330; -4,504] < 0,0001	-1,04 [-3,955; 1,884] 0,4867
LS MW (SE)	-7,71 (1,32)	-14,09 (1,35)	-15,13 (1,33)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-10,301; -5,118	-16,749; -11,435	-17,743; -12,511	-0,33 [-0,495; -0,169] < 0,0001	-0,35 [-0,515; -0,187] < 0,0001	-0,01 [-0,173; 0,153] 0,9011

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-214: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	**-**		
Baseline						
n	45	256	247	-		
MW (SD)	36,37 (32,73)	33,07 (25,51)	31,81 (23,95)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-9,81 (20,84)	-15,98 (23,77)	-18,29 (22,51)	-7,81 [-17,046; 1,427] 0,1167	-10,74 [-20,019; -1,460] 0,0183	-2,93 [-6,884; 1,024] 0,1916
LS MW (SE)	-8,01 (3,32)	-15,82 (1,82)	-18,75 (1,82)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-14,517; -1,510	-19,392; -12,255	-22,329; -15,178	-0,26 [-0,581; 0,054] 0,1039	-0,38 [-0,699; -0,061] 0,0197	-0,10 [-0,275; 0,075] 0,2645
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-7,02 (17,43)	-15,12 (22,30)	-16,75 (20,11)	-9,75 [-18,985; -0,511] 0,0357	-12,00 [-21,281; -2,722] 0,0069	-2,25 [-6,208; 1,701] 0,3753
LS MW (SE)	-5,22 (3,32)	-14,96 (1,82)	-17,22 (1,82)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-11,719; 1,288	-18,532; -11,395	-20,793; -13,642	-0,37 [-0,691; -0,055] 0,0215	-0,49 [-0,812; -0,172] 0,0026	-0,08 [-0,251; 0,098] 0,3907

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, mITTa = modified intention-to-treat a, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie
Statistische Auswertung basierend auf MMRM.
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat, jedoch lag das KI des Hedges' g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,24; 95 %-KI [-0,401; -0,075]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,26; 95 %-KI [-0,421; -0,094]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,33; 95 %-KI [-0,495; -0,169]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,35; 95 %-KI [-0,515; -0,187]) (Tabelle 4-213). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,02; 95 %-KI [-0,182; 0,144]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,01; 95 %-KI [-0,173; 0,153]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa ein überwiegend signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-214). Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,26; 95 %-KI [-0,581; 0,054]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,38; 95 %-KI [-0,699; -0,061]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,37; 95 %-KI [-0,691; -0,055]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,49; 95 %-KI [-0,812; -0,172]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,10; 95 %-KI [-0,275; 0,075]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,08; 95 %-KI [-0,251; 0,098]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.29 HALO (EM) – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-215: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wie Photophobie, Phonophobie, Übelkeit oder Erbrechen (Auftreten während Kopfschmerzen) wurden anhand des elektronischen Kopfschmerztagebuches ab Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5) erfasst. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-216: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-217: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	-		
Baseline						
n	293	291	288	-		
MW (SD)	4,52 (3,29)	4,89 (3,66)	4,47 (3,55)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,60 (3,16)	-2,08 (3,86)	-2,22 (3,30)	-0,31 [-0,800; 0,179] 0,2131	-0,65 [-1,136; -0,156] 0,0099	-0,34 [-0,827; 0,156] 0,1811
LS MW (SE)	-1,58 (0,21)	-1,89 (0,21)	-2,23 (0,21)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,997; -1,171	-2,315; -1,473	-2,646; -1,812	-0,14 [-0,299; 0,026] 0,0955	-0,19 [-0,358; -0,032] 0,0193	-0,04 [-0,204; 0,122] 0,6214
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,40 (2,70)	-2,02 (3,34)	-2,09 (2,88)	-0,46 [-0,877; -0,050] 0,0281	-0,70 [-1,116; -0,287] 0,0009	-0,24 [-0,654; 0,178] 0,2613
LS MW (SE)	-1,38 (0,19)	-1,84 (0,19)	-2,08 (0,19)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,745; -1,005	-2,217; -1,460	-2,450; -1,703	-0,21 [-0,368; -0,043] 0,0132	-0,25 [-0,410; -0,083] 0,0031	-0,02 [-0,183; 0,143] 0,8087

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-218: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n	45	256	247	-		
MW (SD)	4,69 (3,42)	4,95 (3,66)	4,55 (3,50)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,05 (2,88)	-2,09 (3,93)	-2,37 (3,26)	-0,88 [-2,283; 0,513] 0,2986	-1,34 [-2,747; 0,058] 0,0637	-0,46 [-1,060; 0,141] 0,1720
LS MW (SE)	-1,03 (0,50)	-1,92 (0,28)	-2,38 (0,28)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,020; -0,046	-2,457; -1,379	-2,918; -1,837	-0,27 [-0,591; 0,044] 0,0915	-0,41 [-0,730; -0,091] 0,0117	-0,08 [-0,252; 0,098] 0,3863
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,02 (2,25)	-2,05 (3,39)	-2,21 (2,89)	-0,87 [-2,271; 0,524] 0,3083	-1,22 [-2,620; 0,186] 0,1043	-0,34 [-0,944; 0,257] 0,3720
LS MW (SE)	-1,00 (0,50)	-1,87 (0,28)	-2,21 (0,28)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,985; -0,011	-2,410; -1,332	-2,755; -1,674	-0,32 [-0,634; 0,001] 0,0511	-0,42 [-0,743; -0,104] 0,0094	-0,05 [-0,225; 0,124] 0,5702

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie
Statistische Auswertung basierend auf MMRM.
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen, jedoch lag das KI des Hedges' g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,14; 95 %-KI [-0,299; 0,026]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,19; 95 %-KI [-0,358; -0,032]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,21; 95 %-KI [-0,368; -0,043]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,25; 95 %-KI [-0,410; -0,083]) (Tabelle 4-217). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,04; 95 %-KI [-0,204; 0,122]; p = 0,6214; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,02; 95 %-KI [-0,183; 0,143]; p = 0,8087).

mITTa

Es bestand kein signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen (Tabelle 4-218). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,27; 95 %-KI [-0,591; 0,044]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,41; 95 %-KI [-0,730; -0,091]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,32; 95 %-KI [-0,634; 0,001]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,42; 95 %-KI [-0,743; -0,104]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,08; 95 %-KI [-0,252; 0,098]; p = 0,3863; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,05; 95 %-KI [-0,225; 0,124]; p = 0,5702).

Tabelle 4-219: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Photophobie oder Phonophobie – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	-		
Baseline						
n	293	291	288	-		
MW (SD)	5,96 (3,85)	6,26 (4,11)	5,51 (4,11)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,15 (3,51)	-2,79 (3,95)	-2,72 (3,66)	-0,51 [-1,033; 0,013] 0,0559	-0,76 [-1,280; -0,230] 0,0049	-0,24 [-0,771; 0,282] 0,3615
LS MW (SE)	-1,89 (0,23)	-2,40 (0,23)	-2,64 (0,23)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,334; -1,444	-2,854; -1,945	-3,095; -2,193	-0,17 [-0,335; -0,010] 0,0372	-0,16 [-0,324; 0,002] 0,0533	0,02 [-0,145; 0,181] 0,8259
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,76 (3,19)	-2,59 (3,34)	-2,50 (3,22)	-0,68 [-1,135; -0,222] 0,0036	-0,91 [-1,364; -0,448] 0,0001	-0,23 [-0,687; 0,232] 0,3320
LS MW (SE)	-1,51 (0,21)	-2,19 (0,21)	-2,41 (0,21)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,916; -1,102	-2,604; -1,771	-2,827; -2,002	-0,25 [-0,416; -0,090] 0,0023	-0,23 [-0,394; -0,068] 0,0055	0,03 [-0,137; 0,189] 0,7515

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-220: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Photophobie oder Phonophobie – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n	45	256	247	-		
MW (SD)	5,59 (3,48)	6,21 (4,08)	5,60 (4,10)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,26 (2,71)	-2,80 (3,92)	-2,86 (3,66)	-1,44 [-2,941; 0,062] 0,0635	-1,76 [-3,268; -0,257] 0,0167	-0,32 [-0,967; 0,322] 0,4698
LS MW (SE)	-1,11 (0,54)	-2,55 (0,30)	-2,87 (0,30)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,170; -0,049	-3,127; -1,970	-3,452; -2,291	-0,41 [-0,726; -0,089] 0,0121	-0,45 [-0,772; -0,132] 0,0056	-0,02 [-0,191; 0,159] 0,8595
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,03 (2,38)	-2,61 (3,32)	-2,61 (3,23)	-1,48 [-2,983; 0,019] 0,0540	-1,74 [-3,242; -0,231] 0,0188	-0,25 [-0,900; 0,390] 0,6235
LS MW (SE)	-0,88 (0,54)	-2,37 (0,30)	-2,62 (0,30)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,945; 0,177	-2,944; -1,787	-3,201; -2,040	-0,49 [-0,812; -0,173] 0,0025	-0,51 [-0,826; -0,185] 0,0020	0,00 [-0,175; 0,175] 1,0000

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie, jedoch lag das KI des Hedges' g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,17; 95 %-KI [-0,335; -0,010]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,16; 95 %-KI [-0,324; 0,002]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,25; 95 %-KI [-0,416; -0,090]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,23; 95 %-KI [-0,394; -0,068]) (Tabelle 4-219). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,02; 95 %-KI [-0,145; 0,181]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,03; 95 %-KI [-0,137; 0,189]).

mITTa

Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie, jedoch lag das KI des Hedges' g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,45; 95 %-KI [-0,772; -0,132]; 12 Wochen: mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,51; 95 %-KI [-0,826; -0,185]) (Tabelle 4-220). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,02; 95 %-KI [-0,191; 0,159]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,00; 95 %-KI [-0,175; 0,175]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.30 HALO (EM) – MAHMD – RCT

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

Tabelle 4-221: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes " Mittlere Veränderung der MAHMD"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Die Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen wurde anhand des Kopfschmerztagebuches erfasst. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-222: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-223: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MAHMD **– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAHMD – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n	293	291	288	-		
MW (SD)	7,75 (3,60)	7,82 (3,74)	7,69 (3,37)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,25 (3,61)	-3,29 (4,04)	-3,26 (3,66)	-0,99 [-1,546; -0,432] 0,0005	-1,02 [-1,583; -0,466] 0,0003	-0,04 [-0,595; 0,524] 0,9009
LS MW (SE)	-1,97 (0,24)	-2,96 (0,24)	-2,99 (0,24)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,436; -1,499	-3,435; -2,478	-3,465; -2,519	-0,27 [-0,435; -0,109] 0,0011	-0,28 [-0,440; -0,113] 0,0009	0,01 [-0,154; 0,172] 0,9146
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,89 (3,15)	-3,24 (3,39)	-3,24 (3,11)	-1,29 [-1,757; -0,819] < 0,0001	-1,36 [-1,835; -0,895] < 0,0001	-0,08 [-0,548; 0,394] 0,7485
LS MW (SE)	-1,61 (0,21)	-2,90 (0,22)	-2,97 (0,21)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,025; -1,190	-3,324; -2,467	-3,394; -2,551	**-0,41** **[-0,578; -0,250]** < 0,0001	**-0,43** **[-0,596; -0,267]** < 0,0001	0,00 [-0,162; 0,164] 0,9928

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MAHMD = monthly acute headache medication days, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-224: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MAHMD **– mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAHMD – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n	45	256	247	-		
MW (SD)	8,17 (2,81)	7,85 (3,80)	7,73 (3,37)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,99 (2,62)	-3,25 (4,03)	-3,37 (3,67)	-1,18 [-2,750; 0,396] 0,1855	-1,34 [-2,923; 0,237] 0,1140	-0,17 [-0,847; 0,514] 0,8350
LS MW (SE)	-1,74 (0,57)	-2,92 (0,31)	-3,09 (0,31)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,856; -0,632	-3,526; -2,317	-3,692; -2,483	-0,33 [-0,644; -0,008] 0,0444	-0,39 [-0,709; -0,071] 0,0167	-0,03 [-0,206; 0,144] 0,7277
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,87 (2,29)	-3,23 (3,41)	-3,27 (3,11)	-1,26 [-2,837; 0,309] 0,1434	-1,36 [-2,943; 0,216] 0,1066	-0,10 [-0,780; 0,581] 0,9373
LS MW (SE)	-1,63 (0,57)	-2,89 (0,31)	-2,99 (0,31)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,742; -0,517	-3,498; -2,289	-3,598; -2,389	-0,41 [-0,734; -0,096] 0,0107	-0,47 [-0,785; -0,146] 0,0044	-0,01 [-0,187; 0,163] 0,8909

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MAHMD = monthly acute headache medication days, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-223). Die MAHMD waren unter Fremanezumab signifikant geringer. Das KI des Hedges' g lag jedoch in Monat 3 nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,27; 95 %-KI [-0,435; -0,109]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,28; 95 %-KI [-0,440; -0,113]). Über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zeigte sich ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,41; 95 %-KI [-0,578; -0,250]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,43; 95 %-KI [-0,596; -0,267]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,01; 95 %-KI [-0,154; 0,172]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,00; 95 %-KI [-0,162; 0,164]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-224). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,33; 95 %-KI [-0,644; -0,008]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,39; 95 %-KI [-0,709; -0,071]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,41; 95 %-KI [-0,734; -0,096]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,47; 95 %-KI [-0,785; -0,146]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,03; 95 %-KI [-0,206; 0,144]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,01; 95 %-KI [-0,187; 0,163]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.31 HALO (EM) – Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-225: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes " Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Die Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation (Einnahme von Ergotaminen oder Triptanen) zur Behandlung von Kopfschmerzen wurde anhand des Kopfschmerztagebuches erfasst. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-226: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-227: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**137**	**152**	**148**	**-**		
Baseline						
n	137	152	148	-		
MW (SD)	7,09 (2,99)	6,60 (3,07)	6,14 (3,09)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,17 (3,23)	-3,12 (3,30)	-2,83 (3,20)	-2,06 [-2,771; -1,341] < 0,0001	-1,95 [-2,671; -1,228] < 0,0001	0,11 [-0,593; 0,806] 0,7657
LS MW (SE)	-1,01 (0,30)	-3,06 (0,29)	-2,96 (0,29)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,592, -0,421	-3,635; -2,489	-3,533, -2,379	**-0,60 [-0,832; -0,360]** < 0,0001	**-0,52 [-0,751; -0,279]** < 0,0001	0,09 [-0,137; 0,316] 0,4365
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,04 (3,04)	-3,13 (2,82)	-2,93 (2,68)	-2,21 [-2,820; -1,598] < 0,0001	-2,19 [-2,804; -1,569] < 0,0001	0,02 [-0,575; 0,620] 0,9410
LS MW (SE)	-0,88 (0,26)	-3,08 (0,26)	-3,06 (0,26)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,395; -0,355	-3,597; -2,571	-3,577; -2,546	**-0,71 [-0,953; -0,476]** < 0,0001	**-0,66 [-0,900; -0,423]** < 0,0001	0,07 [-0,154; 0,299] 0,5289

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-228: HALO (EM) – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	**-**		
Baseline						
n	45	256	247	-		
MW (SD)	4,13 (3,93)	3,29 (4,03)	2,92 (3,72)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,48 (1,97)	-1,41 (2,92)	-1,33 (2,67)	-1,02 [-1,987; -0,052] 0,0359	-1,10 [-2,068; -0,125] 0,0222	-0,08 [-0,498; 0,344] 0,9039
LS MW (SE)	-0,08 (0,35)	-1,10 (0,19)	-1,18 (0,19)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-0,768; 0,605	-1,474; -0,727	-1,550; -0,806	-0,33 [-0,649; -0,013] 0,0411	-0,33 [-0,648; -0,010] 0,0430	0,03 [-0,146; 0,203] 0,7491
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,67 (1,67)	-1,47 (2,50)	-1,39 (2,35)	-0,90 [-1,866; 0,068] 0,0749	-0,97 [-1,941; 0,001] 0,0503	-0,07 [-0,492; 0,350] 0,9173
LS MW (SE)	-0,26 (0,35)	-1,16 (0,19)	-1,24 (0,19)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-0,951; 0,422	-1,537; -0,790	-1,607; -0,863	-0,33 [-0,651; -0,015] 0,0401	-0,32 [-0,636; 0,001] 0,0507	0,03 [-0,142; 0,208] 0,7122

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-227). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,60; 95 %-KI [-0,832; -0,360]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,52; 95 %-KI [-0,751; -0,279]; 12 Wochen: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,71; 95 %-KI [-0,953; -0,476]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,66; 95 %-KI [-0,900; -0,423]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,09; 95 %-KI [-0,137; 0,316]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,07; 95 %-KI [-0,154; 0,299]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab in Monat 3 (Tabelle 4-228). Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,33; 95 %-KI [-0,649; -0,013]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,33; 95 %-KI [-0,648; -0,010]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,03; 95 %-KI [-0,146; 0,203]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,03; 95 %-KI [-0,142; 0,208]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.32 HALO (EM) – MIDAS – RCT

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

Tabelle 4-229: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im MIDAS"

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>HALO EM)</td><td>
Beim MIDAS handelt es sich um einen Fragebogen mit 5 Items, bei dem die kopfschmerzbedingte Behinderung anhand der Tage beurteilt wird an denen der Patient in den vorangegangenen 3 Monaten Aktivitäten in 3 Domänen (Arbeit, Haushaltsarbeiten, Freizeit) nicht durchführen konnte. Er spiegelt demnach eine eher objektive Beurteilung der Kopfschmerzen wider [18]. Anhand des Gesamtscores der 5 Fragen aus Teil 1 wird die Behinderung eingestuft: ein Score von 0 – 5 entspricht Grad I (keine oder geringe Behinderung), ein Score von 6 – 10 entspricht Grad II (leichte Behinderung), ein Score von 11 – 20 entspricht Grad III (mittelschwere Behinderung) und ein Score ≥ 20 entspricht Grad IV (schwere Behinderung). Der MIDAS hat sich bei Migräne als verlässlich und aussagekräftig erwiesen und erbringt bei Migränefällen deutlich höhere Scores als bei Menschen ohne Migräne [41; 42].
Inhalt des innerhalb der HALO (EM)-Studie verwendeten deutschen Fragebogens:
Der Patient wurde aufgefordert alle Kopfschmerzattacken der letzten 3 Monate zu bewerten. Konnten Aktivitäten in den letzten 3 Monaten nicht ausgeführt werden, wurde eine „0" eingetragen.
Teil 1
1. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit oder zur Schule gegangen?
2. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule wegen Ihrer Kopfschmerzen um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 1 angegeben haben, nicht dazu.)
3. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Arbeiten im Haushalt verrichten (wie Hausarbeit, Reparaturen im Haus, Einkaufen, sich um Kinder und Verwandte kümmern)?
4. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt wegen Ihrer Kopfschmerzen um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 3 angegeben haben, nicht dazu.)
5. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten teilnehmen?
Die Summe der Tage aus den Fragen 1 – 5 wurde gebildet.
Gesamtscore aus Frage 1 – 5:
<table>
<tr><th>MIDAS Grad</th><th>Definition</th><th>MIDAS Wert</th></tr>
<tr><td>I</td><td>Geringe oder keine Beeinträchtigung</td><td>0 – 5</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Leichte Beeinträchtigung</td><td>6 – 10</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Mäßige Beeinträchtigung</td><td>11 – 20</td></tr>
<tr><td>IV</td><td>Schwere Beeinträchtigung</td><td>21+</td></tr>
</table>
Zwei zusätzliche Fragen (a. und b.) sammeln Informationen über die Häufigkeit und Intensität der Kopfschmerzen. Diese gehen nicht in den oben genannten Gesamtscore mit ein, geben dem Arzt aber klinisch relevante Informationen. Diese können bei Therapieentscheidungen hilfreich
</td></tr>
</table>

Studie	Operationalisierung
	sein. Teil 2 a. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten hatten Sie Kopfschmerzen? (Falls die Kopfschmerzen länger als einen Tag anhielten, zählen Sie jeden einzelnen Tag.) b. Auf einer Skala von 0 – 10: Wie schmerzhaft waren diese Kopfschmerzen im Durchschnitt? (0 = überhaupt keine Schmerzen und 10 = unerträgliche Schmerzen) Erhebungszeitraum: Erfassung des MIDAS zu 2 Zeitpunkten: Monat 0/1. Dosis (Tag 0 + 3 Tage) und Monat 3/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 84 ± 3 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten.

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 4-230: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-231: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**MIDAS – ITT-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**294**	**291**	**290**
Baseline			
n (%)	290 (99)	287 (99)	287 (99)
Monat 3			
n (%)	264 (90)	263 (90)	259 (89)

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N =Anzahl der Patienten der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-232: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**MIDAS – mITTa-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**45**	**256**	**249**
Baseline			
n (%)	45 (100)	252 (98)	247 (99)
Monat 3			
n (%)	40 (89)	226 (88)	220 (88)

EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

MIDAS (Gesamtscore)

Tabelle 4-233: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS (Gesamtscore) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n	290	287	287	-		
MW (SD)	37,34 (27,59)	41,71 (32,96)	38,00 (33,19)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-16,45 (26,28)	-23,98 (31,64)	-23,62 (29,55)	-4,73 [-8,248; -1,216] 0,0084	-6,72 [-10,227; -3,204] 0,0002	-1,98 [-5,508; 1,541] 0,2696
LS MW (SE)	-17,21 (1,60)	-21,94 (1,63)	-23,93 (1,61)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-20,350; -14,070	-25,148, -18,735	-27,088; -20,763	-0,26 [-0,423; -0,095] 0,0020	-0,26 [-0,421; -0,093] 0,0021	0,01 [-0,152; 0,175] 0,8905

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-234: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS (Gesamtscore) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	**-**		
Baseline						
n	45	252	247	-		
MW (SD)	41,38 (27,70)	41,95 (33,70)	38,11 (33,98)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-18,42 (21,01)	-22,33 (31,66)	-22,85 (30,26)	-5,42 [-17,189; 6,356] 0,5260	-8,04 [-19,867; 3,787] 0,2475	-2,62 [-7,473; 2,226] 0,4119
LS MW (SE)	-16,69 (4,17)	-22,11 (2,36)	-24,73 (2,38)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-24,879; -8,500	-26,750; -17,462	-29,397; -20,063	-0,13 [-0,446; 0,189] 0,4268	-0,15 [-0,470; 0,166] 0,3483	-0,02 [-0,192; 0,159] 0,8515

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, mITTa = modified intention-to-treat a, MD = Mittelwertdifferenz, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Die Rücklaufquote betrug mindestens 89 % (Tabelle 4-231). Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab in beiden Dosierungen (Tabelle 4-233). Die Patienten waren unter Fremanezumab-Gabe signifikant weniger durch Kopfschmerzen in ihren täglichen Aktivitäten beeinträchtigt. Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,26; 95 %-KI [-0,423; -0,095]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,26; 95 %-KI [-0,421; -0,093]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,01; 95 %-KI [-0,152; 0,175]).

mITTa

Die Rücklaufquote betrug mindestens 88 % (Tabelle 4-232). Es zeigte sich in der mITTa kein statistisch signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab in beiden Dosierungen (Tabelle 4-234). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,13; 95 %-KI [-0,446; 0,189]; vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,15; 95 %-KI [-0,470; 0,166]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,02; 95 %-KI [-0,192; 0,159]).

MIDAS (Grad der Behinderung)

Tabelle 4-235: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) – ITT-Population"** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS (Grad der Behinderung) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n	290	287	287	-		
MW (SD)	3,55 (0,85)	3,55 (0,79)	3,44 (0,95)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,90 (1,21)	-1,20 (1,23)	-1,28 (1,24)	-0,30 [-0,487; -0,108] 0,0021	-0,43 [-0,622; -0,242] < 0,0001	-0,13 [-0,325; 0,056] 0,1664
LS MW (SE)	-0,86 (0,09)	-1,16 (0,09)	-1,29 (0,09)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,032; -0,693	-1,334; -0,987	-1,466; -1,123	-0,24 [-0,409; -0,081] 0,0034	-0,31 [-0,473; -0,145] 0,0002	-0,06 [-0,228; 0,099] 0,4381

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-236: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS (Grad der Behinderung) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	**-**		
Baseline						
n	45	252	247	-		
MW (SD)	3,69 (0,79)	3,54 (0,80)	3,43 (0,95)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,73 (1,07)	-1,15 (1,23)	-1,19 (1,25)	-0,64 [-1,235; -0,045] 0,0314	-0,73 [-1,326; -0,130] 0,0122	-0,09 [-0,333; 0,157] 0,6771
LS MW (SE)	-0,62 (0,21)	-1,26 (0,12)	-1,35 (0,12)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,036; -0,209	-1,498; -1,028	-1,587; -1,114	-0,35 [-0,665; -0,029] 0,0327	-0,37 [-0,694; -0,056] 0,0214	-0,03 [-0,208; 0,143] 0,7191

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Der Grad der Beeinträchtigung wurde anhand der vier Schweregrade I bis IV erhoben.

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-235). Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,24; 95 %-KI [-0,409; -0,081]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,31; 95 %-KI [-0,473; -0,145]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,06; 95 %-KI [-0,228; 0,099]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab in beiden Dosierungen (Tabelle 4-366). Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,35; 95 %-KI [-0,665; -0,029]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,37; 95 %-KI [-0,694; -0,056]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,03; 95 %-KI [-0,208; 0,143]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.33 HALO (EM) – VAS des EQ-5D-5L – RCT

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

Tabelle 4-237: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung der VAS des EQ-5D-5L"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Beim EQ-5D-5L handelt es sich um einen generischen (krankheitsübergreifenden) Fragebogen zum Selbstausfüllen durch den Patienten, mit dem der gesundheitliche Zustand über ein breites Spektrum an gesundheitlichen Problemen und Behandlungen beurteilt werden kann. Im ersten Abschnitt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von 5 Dimensionen beurteilt: Inhalt des innerhalb der HALO (CM)-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: Der Patient bewertet den aktuellen Gesundheitszustand (von heute) anhand: 1. Beweglichkeit/Mobilität 2. Für sich selbst sorgen 3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten) 4. Schmerzen/körperliche Beschwerden 5. Angst/Niedergeschlagenheit Jeder Dimension wird ein Score von 1 bis 5 zugewiesen: (1) keine, (2) leichte, (3) mittelschwere, (4) schwere und (5) extreme Probleme. Der zweite Abschnitt umfasst eine vertikale visuelle Analogskala (VAS) von 20 cm Länge, deren Score von 0 (schlechteste Gesundheit) bis 100 (beste Gesundheit) reicht [43]. Im vorliegenden Dossier wird nur die VAS des EQ-5D-5L vorgelegt. Erhebungszeitraum: Die Erfassung des EQ-5D-5L erfolgte zu 2 Zeitpunkten: Monat 0/1. Dosis (Tag 0 + 3 Tage) und Monat 3/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 84 ± 3 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten.

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 4-238: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L-5L“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-239: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**EQ-5D-5L VAS – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D-5L VAS – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**294**	**291**	**290**
Baseline			
n (%)	293 (99)	289 (99)	287 (99)
Monat 3			
n (%)	264 (90)	264 (91)	260 (90)

EM = episodische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, ITT = intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, P = Placebo, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-240: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**EQ-5D-5L VAS – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D-5L VAS – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**45**	**256**	**249**
Baseline			
n (%)	45 (100)	254 (99)	247 (99)
Monat 3			
n (%)	40 (89)	229 (89)	221 (89)

EM = episodische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-241: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VAS des EQ-5D-5L – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n	293	289	287	-		
MW (SD)	79,48 (14,89)	78,13 (16,53)	80,09 (14,83)			
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	2,47 (15,65)	4,43 (15,85)	3,60 (14,74)	LS MD		
				1,09 [-0,947; 3,128] 0,2938	1,43 [-0,613; 3,464] 0,1704	0,34 [-1,714; 2,385] 0,7483
LS MW (SE)	1,82 (0,93)	2,91 (0,96)	3,24 (0,94)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-0,002; 3,636	1,030; 4,785	1,405; 5,080	0,12 [-0,038; 0,287] 0,1340	0,07 [-0,089; 0,237] 0,3717	-0,05 [-0,218; 0,109] 0,5154

EM = episodische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, ITT = intention-to-treat, (LS) MD = Mittelwertdifferenz, MW = least square Mittelwert, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-242: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VAS des EQ-5D-5L – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n	45	254	247	-		
MW (SD)	74,76 (16,51)	78,69 (16,00)	80,16 (14,92)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	5,27 (17,10)	4,03 (15,46)	3,23 (14,61)	-0,53 [-6,879; 5,820] 0,9790	-0,56 [-6,940; 5,812] 0,9765	-0,03 [-2,645; 2,577] 0,9995
LS MW (SE)	3,58 (2,25)	3,05 (1,27)	3,02 (1,27)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-0,844; 8,006	0,547; 5,555	0,518; 5,516	-0,08 [-0,396; 0,238] 0,6266	-0,14 [-0,453; 0,182] 0,4034	-0,05 [-0,228; 0,122] 0,5525

EM = episodische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Die Rücklaufquote betrug mindestens 90 % (Tabelle 4-239). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen einer vierteljährlichen Fremanezumab-Dosierung und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes das KI des Hedges’ g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,12; 95 %-KI [-0,038; 0,287]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,07; 95 %-KI [-0,089; 0,237]) (Tabelle 4-241). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = -0,05; 95 %-KI [-0,218; 0,109]).

mITTa

Die Rücklaufquote betrug mindestens 89 % (Tabelle 4-240). Es bestand kein signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen beiden Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes (Tabelle 4-242). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,08; 95 %-KI [-0,396; 0,238]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,14; 95 %-KI [-0,453; 0,182]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,05; 95 %-KI [-0,228; 0,122]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.34 HALO (EM) – WPAI – RCT

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

Tabelle 4-243: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im WPAI"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Mit der generischen (krankheitsübergreifenden) Version V2.1 des WPAI werden die Auswirkungen beurteilt, die die Gesundheit auf die Produktivität am Arbeitsplatz und auf die alltäglichen Tätigkeiten hat. Mit den krankheitsspezifischen Versionen des WPAI können Prüfärzte die Beeinträchtigungen der Produktivität und der Aktivität bei spezifischen Erkrankungen quantifizieren. Zuerst wird der Erwerbsstatus des Befragten ermittelt. Anschließend werden drei offene Fragen zu folgenden Punkten gestellt: (1) durch gesundheitliche Probleme (bzw. die spezifische Erkrankung) bedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz (in Stunden); (2) anderweitig bedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz (in Stunden); (3) tatsächliche Arbeitszeit (in Stunden). Zwei zusätzliche Fragen betreffen die gesundheitliche Beeinträchtigung der Produktivität, und zwar die Produktivität am Arbeitsplatz sowie die Produktivität bei alltäglichen Tätigkeiten außerhalb der Arbeit. Die einzelnen Items des WPAI werden auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 11 (vollständige Beeinträchtigung) eingestuft [20]. Inhalt des innerhalb der HALO (EM)-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: 1. Arbeiten Sie momentan (bezahlte Arbeit)? Die nächsten Fragen betreffen die letzten sieben Tage: 2. Wie viele Arbeitsstunden haben Sie in den letzten sieben Tagen auf Grund Ihrer gesundheitlichen Probleme versäumt? 3. Wie viele Arbeitsstunden haben Sie in den letzten sieben Tagen aus anderen Gründen (wie z. B. Urlaub, Feiertage, Zeit zur Teilnahme an dieser Studie) versäumt? 4. Wie viele Stunden haben Sie in den letzten sieben Tagen tatsächlich gearbeitet? 5. Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Produktivität bei der Arbeit ausgewirkt? [Bewertung von 0 (keine Auswirkung) bis 10 (Arbeit verhindert)] 6. Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit? [Bewertung von 0 (keine Auswirkung) bis 10 (Arbeit verhindert)] Die Subskalen umfassen: 1. % der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus) 2. % der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus) 3. % der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen 4. % der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen <u>Erhebungszeitraum:</u> Die Patienten füllen das WPAI zu den 2 Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage) und Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) aus. Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten.

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 4-244: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im WPAI“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im WPAI“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Domäne: Absentismus

Tabelle 4-245: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Absentismus) – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Absentismus) – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**294**	**291**	**290**
Baseline			
n* (%)	224 (76)	226 (78)	205 (71)
Monat 3			
n (%)	204 (69)	201 (69)	180 (62)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 62 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-245). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline“), beträgt die Rücklaufquote mindestens 88 % (180 von 205 Patienten).

Tabelle 4-246: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Absentismus) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Absentismus) – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**45**	**256**	**249**
Baseline			
n* (%)	38 (84)	195 (76)	182 (73)
Monat 3			
n (%)	35 (78)	160 (62)	140 (56)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 56 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-246). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte mITTa. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline“), beträgt die Rücklaufquote mindestens 77 % (140 von 182 Patienten).

Tabelle 4-247: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Absentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Absentismus) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n*	224	226	205	-		
MW (SD)	6,42 (13,15)	8,34 (15,10)	6,33 (11,96)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,78 (16,65)	-1,68 (20,33)	-2,09 (13,27)	1,54 [-0,997; 4,073] 0,2340	-0,38 [-2,979; 2,210] 0,7711	-1,92 [-4,517; 0,672] 0,1461
LS MW (SE)	-2,34 (1,14)	-0,81 (1,16)	-2,73 (1,19)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-4,592; -0,096	-3,080; 1,468	-5,056; -0,401	0,01 [-0,179; 0,191] 0,9516	-0,02 [-0,210; 0,169] 0,8343	-0,02 [-0,213; 0,165] 0,8053

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-248: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Absentismus) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Absentismus) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n*	38	195	182	-		
MW (SD)	8,96 (17,93)	8,65 (15,55)	6,56 (12,35)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,51 (26,34)	-3,01 (17,74)	-1,91 (13,86)	-0,01 [-7,817; 7,807] 1,0000	-0,46 [-8,338; 7,417] 0,9896	-0,46 [-3,694; 2,783] 0,9415
LS MW (SE)	-1,69 (2,69)	-1,69 (1,57)	-2,15 (1,59)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-6,978; 3,606	-4,769; 1,386	-5,266; 0,973	-0,08 [-0,425; 0,270] 0,6635	-0,02 [-0,374; 0,326] 0,8932	0,07 [-0,133; 0,271] 0,5053

* berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich in der ITT kein signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-247). Das KI des Hedges’ g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,01; 95 %-KI [-0,179; 0,191]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = -0,02; 95 %-KI [-0,210; 0,169]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = -0,02; 95 %-KI [-0,213; 0,165]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-248). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,08; 95 %-KI [-0,425; 0,270]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,02; 95 %-KI [-0,374; 0,326]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,07; 95 %-KI [-0,133; 0,271]).

Domäne: Präsentismus

Tabelle 4-249: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Präsentismus) – ITT-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**294**	**291**	**290**
Baseline			
n* (%)	224 (76)	224 (77)	204 (70)
Monat 3			
n (%)	203 (69)	199 (68)	179 (62)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 62 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-249). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline"), beträgt die Rücklaufquote mindestens 88 % (179 von 204 Patienten).

Tabelle 4-250: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Präsentismus) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**45**	**256**	**249**
Baseline			
n* (%)	38 (84)	193 (75)	181 (73)
Monat 3			
n (%)	34 (76)	157 (61)	138 (55)

* berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 55 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-246). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline“), beträgt die Rücklaufquote mindestens 76 % (138 von 181 Patienten).

Tabelle 4-251: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Präsentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n	224	224	204	-		
MW (SD)	32,32 (23,43)	32,63 (23,42)	30,74 (21,54)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-9,51 (24,54)	-8,97 (25,45)	-11,42 (23,07)	0,74 [-3,075; 4,547] 0,7046	-2,85 [-6,750; 1,059] 0,1529	-3,58 [-7,487; 0,324] 0,0722
LS MW (SE)	-8,56 (1,72)	-7,83 (1,75)	-11,41 (1,78)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-11,941; -5,186	-11,259; -4,395	-14,909; -7,909	0,02 [-0,164; 0,207] 0,8206	-0,08 [-0,270; 0,110] 0,4075	-0,10 [-0,290; 0,089] 0,2991

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-252: HALO (EM) – Ergebnisse für „Veränderung im **WPAI (Präsentismus) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n*	38	193	181	-		
MW (SD)	35,26 (25,55)	32,07 (23,58)	31,33 (21,82)			
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	-5,00 (28,07)	-8,60 (24,34)	-10,55 (21,65)	LS MD		
				-1,87 [-13,898; 10,149] 0,9286	-4,21 [-16,317; 7,889] 0,6914	-2,34 [-7,292; 2,612] 0,5075
LS MW (SE)	-5,14 (4,12)	-7,01 (2,42)	-9,35 (2,44)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-13,238; 2,957	-11,773; -2,256	-14,158; -4,551	-0,14 [-0,492; 0,204] 0,4186	-0,24 [-0,592; 0,109] 0,1763	-0,08 [-0,287; 0,119] 0,4153

* berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, mITTa = modified intention-to-treat a, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich in der ITT kein signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-251). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,02; 95 %-KI [-0,164; 0,207]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,08; 95 %-KI [-0,270; 0,110]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,10; 95 %-KI [-0,290; 0,089]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-252). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,14; 95 %-KI [-0,492; 0,204]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,24; 95 %-KI [-0,592; 0,109]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,08; 95 %-KI [-0,287; 0,119]).

Domäne: Gesamteinschränkung

Tabelle 4-253: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**294**	**291**	**290**
Baseline			
n* (%)	224 (76)	224 (77)	204 (70)
Monat 3			
n (%)	203 (69)	199 (68)	179 (62)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 62 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-253). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline"), beträgt die Rücklaufquote mindestens 88 % (179 von 204 Patienten).

Tabelle 4-254: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**45**	**256**	**249**
Baseline			
n* (%)	38 (84)	193 (75)	181 (73)
Monat 3			
n (%)	34 (76)	157 (61)	138 (55)

* berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 55 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-254). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline“), beträgt die Rücklaufquote mindestens 76 % (138 von 181 Patienten).

Tabelle 4-255: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n*	224	224	204	-		
MW (SD)	35,54 (25,50)	36,82 (25,08)	33,93 (23,27)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-11,03 (26,65)	-10,39 (27,20)	-12,33 (24,74)	1,39 [-2,703; 5,492] 0,5042	-2,26 [-6,456; 1,938] 0,2910	-3,65 [-7,854; 0,548] 0,0882
LS MW (SE)	-10,07 (1,85)	-8,77 (1,88)	-12,43 (1,92)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-13,800; -6,537	-12,464; -5,084	-16,191 -8,664	0,02 [-0,161; 0,209] 0,7986	-0,05 [-0,240; 0,139] 0,6033	-0,07 [-0,264; 0,115] 0,4407

* berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-256: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n*	38	193	181	-		
MW (SD)	40,49 (27,38)	36,34 (25,34)	34,62 (23,51)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-8,93 (30,87)	-10,09 (26,34)	-11,41 (23,55)	1,67 [-11,388; 14,732] 0,9513	-0,56 [-13,704; 12,590] 0,9945	-2,23 [-7,610; 3,153] 0,5936
LS MW (SE)	-9,08 (4,47)	-7,41 (2,63)	-9,64 (2,65)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-17,879; -0,289	-12,580; -2,245	-14,858; -4,424	-0,04 [-0,390; 0,305] 0,8102	-0,10 [-0,449; 0,251] 0,5790	-0,05 [-0,255; 0,150] 0,6110

* berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich in der ITT kein signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-255). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,02; 95 %-KI [-0,161; 0,209]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,05; 95 %-KI [-0,240; 0,139]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,07; 95 %-KI [-0,264; 0,115]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-256). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,04; 95 %-KI [-0,390; 0,305]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,10; 95 %-KI [-0,449; 0,251]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,05; 95 %-KI [-0,255; 0,150]).

Domäne: Aktivitätseinschränkung

Tabelle 4-257: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**294**	**291**	**290**
Baseline			
n (%)	293 (> 99)	289 (> 99)	287 (99)
Monat 3			
n (%)	264 (90)	264 (91)	260 (90)

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 90 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-257).

Tabelle 4-258: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**45**	**256**	**249**
Baseline			
n (%)	45 (100)	254 (99)	247 (99)
Monat 3			
n (%)	40 (89)	229 (89)	221 (89)

EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 89 % unter Placebo + zVTa, vierteljährlicher bzw. monatlicher Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-258).

Tabelle 4-259: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	-		
Baseline						
n	293	289	287	-		
MW (SD)	37,41 (23,90)	37,13 (23,18)	35,23 (22,96)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-11,57 (27,90)	-10,73 (27,75)	-14,25 (26,98)	0,72 [-3,009; 4,452] 0,7042	-4,08 [-7,814; -0,336] 0,0327	-4,80 [-8,549; -1,045] 0,0123
LS MW (SE)	-9,96 (1,69)	-9,23 (1,74)	-14,03 (1,71)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-13,280; -6,634	-12,648; 5,822	-17,393; -10,670	0,03 [-0,132; 0,193] 0,7147	-0,10 [-0,261; 0,065] 0,2399	-0,13 [-0,292; 0,035] 0,1227

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-260: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n	45	254	247	-		
MW (SD)	41,33 (26,08)	36,69 (23,42)	35,51 (23,02)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-7,56 (32,76)	-10,39 (26,66)	-14,01 (25,89)	-4,10 [-15,674; 7,480] 0,6835	-8,36 [-19,980; 3,267] 0,2101	-4,26 [-9,017; 0,498] 0,0899
LS MW (SE)	-5,57 (4,10)	-9,67 (2,32)	-13,93 (2,32)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-13,632; 2,483	-14,223; -5,120	-18,483; -9,378	-0,10 [-0,419; 0,215] 0,5280	-0,24 [-0,556; 0,080] 0,1430	-0,14 [-0,313; 0,038] 0,1243

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich in der ITT kein signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-259). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,03; 95 %-KI [-0,132; 0,193]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,10; 95 %-KI [-0,261; 0,065]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,13; 95 %-KI [-0,292; 0,035]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-260). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,10; 95 %-KI [-0,419; 0,215]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = -0,24; 95 %-KI [-0,556; 0,080]. Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,14; 95 %-KI [-0,313; 0,038]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.35 HALO (EM) – MSQoL – RCT

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

Tabelle 4-261: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im MSQoL"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Das MSQoL Questionnaire Version 2.1 ist ein 14-teiliger Fragebogen, der die Auswirkungen von Migräne und einer Migränebehandlung in Bezug auf die Lebensqualität eines Patienten in den letzten 4 Wochen untersucht. Es ist ein zuverlässiges und valides Instrument in der Beurteilung der Lebensqualität bei CM und EM [43]. Der MSQoL misst anhand von: • Domäne „Einschränkung der Rollenfunktion" 7 Items: Inwieweit ist die Ausübung normaler Aktivitäten durch Migräne eingeschränkt? • Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion" 4 Items: Inwieweit verhindert die Migräne einen normalen Grad an Aktivitäten? • Domäne „emotionale Funktion" 3 Items: Was sind die emotionalen Auswirkungen von Migräne? Inhalt des innerhalb der HALO (CM)-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: Der Patient bewertet alle Migräneanfälle in den letzten 4 Wochen mit (1) nie, (2) selten, (3) manchmal, (4) ziemlich oft, (5) meistens, (6) immer. 1. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihr Verhalten gegenüber Ihrer Familie, Freunden und anderen, die Ihnen nahestehen, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 2. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Freizeitbeschäftigungen, wie etwa Lesen oder körperliche Betätigung, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 3. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne Schwierigkeiten, Ihre Arbeit zu tun oder Ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 4. Wie oft hat Migräne Sie in den letzten 4 Wochen davon abgehalten, bei der Arbeit oder zu Hause so viel zu schaffen wie sonst? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 5. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf Ihre Arbeit oder täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 6. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne zu müde zur Arbeit oder für die täglichen Aktivitäten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 7. Wie oft haben Sie sich in den letzten 4 Wochen wegen Migräne weniger tatkräftig gefühlt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 8. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen von der Arbeit fernbleiben oder tägliche Aktivitäten absagen, weil Sie Migräne hatten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 9. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen, wenn Sie Migräne hatten, Hilfe benötigt bei der Bewältigung von Routineaufgaben wie alltäglichen Hausarbeiten, bei der Erledigung von Dingen, die getan werden mussten, beim Einkaufen oder sich um andere kümmern? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 10. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen die Arbeit oder tägliche Aktivitäten unterbrechen, um etwas gegen Migränesymptome zu tun? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 11. Wie oft konnten Sie in den letzten 4 Wochen nicht an Aktivitäten mit anderen

Studie	Operationalisierung
	Menschen wie Festen oder Essen mit Freunden teilnehmen, weil Sie Migräne hatten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 12. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer Migräne frustriert oder hatten alles satt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 13. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen das Gefühl, dass Sie anderen wegen Ihrer Migräne eine Last sind? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 14. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen Angst, andere wegen Ihrer Migräne zu enttäuschen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) Die Scores werden umgewandelt und normiert und liegen im Bereich von 0 bis 100, wobei höhere Scores für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen. Erhebungszeitraum: Die Patienten füllen den MSQoL zu 4 Zeitpunkten aus: Monat 0/1. Dosis (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/2. Dosis (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 2/3. Dosis (Tag 56 ± 3 Tage) und Monat 3/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 84 ± 3 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-262: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-263: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**294**	**291**	**290**
Baseline			
n (%)	293 (> 99)	289 (> 99)	287 (99)
Monat 3			
n (%)	264 (90)	264 (91)	260 (90)
EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]			

Die Rücklaufquote für die ITT-Population betrug mindestens 90 % (Tabelle 4-263).

Tabelle 4-264: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**45**	**256**	**249**
Baseline			
n (%)	45 (100)	254 (99)	247 (99)
Monat 3			
n (%)	40 (89)	229 (89)	221 (89)
EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]			

Die Rücklaufquote für die mITTa-Population betrug mindestens 89 % (Tabelle 4-264).

Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion

Tabelle 4-265: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n	293	289	287	-		
MW (SD)	56,80 (17,29)	55,60 (16,48)	57,18 (16,63)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	16,09 (20,03)	21,24 (19,01)	22,98 (18,66)	4,39 [1,740; 7,045] 0,0012	7,12 [4,466; 9,778] < 0,0001	2,73 [0,063; 5,396] 0,0449
LS MW (SE)	15,55 (1,16)	19,94 (1,19)	22,67 (1,17)	**Hedges' g**		
95 %-KI	13,272; 17,821	17,612; 22,267	20,366; 24,971	0,26 [0,100, 0,427] 0,0016	0,36 [0,192; 0,520] < 0,0001	0,09 [-0,071; 0,256] 0,2677

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-266: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	**-**		
Baseline						
n	45	254	247	-		
MW (SD)	54,48 (18,22)	55,44 (16,72)	57,37 (16,04)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	16,95 (20,52)	20,92 (18,42)	22,53 (17,65)	4,92 [-2,895; 12,736] 0,3027	7,66 [-0,192; 15,504] 0,0577	2,74 [-0,668; 6,138] 0,1434
LS MW (SE)	14,82 (2,82)	19,74 (1,53)	22,48 (1,54)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	9,288; 20,358	16,736; 22,751	19,454; 25,504	0,21 [-0,106; 0,529] 0,1922	0,31 [-0,011; 0,626] 0,0588	0,09 [-0,086; 0,264] 0,3190

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-265). Das KI des Hedges’ g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,26; 95 %-KI [0,100, 0,427]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,36; 95 %-KI [0,192; 0,520]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = 0,09; 95 %-KI [-0,071; 0,256]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein signifikanter oder klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab (Tabelle 4-266). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,21; 95 %-KI [-0,106; 0,529]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,31; 95 %-KI [-0,011; 0,626]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,09; 95 %-KI [-0,086; 0,264]).

Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion

Tabelle 4-267: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT-Population"** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n	293	289	287	-		
MW (SD)	70,65 (20,02)	70,55 (17,88)	72,02 (17,84)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	12,92 (19,14)	16,44 (16,59)	17,44 (18,02)	3,47 [1,366; 5,571] 0,0013	5,41 [3,302; 7,516] < 0,0001	1,94 [-0,174; 4,055] 0,0720
LS MW (SE)	12,97 (0,93)	16,43 (0,95)	18,38 (0,94)	**Hedges' g**		
95 %-KI	11,148; 14,786	14,570; 18,300	16,533; 20,218	0,20 [0,033; 0,359] 0,0182	0,24 [0,080; 0,407] 0,0035	0,06 [-0,105; 0,221] 0,4871

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-268: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n	45	254	247	-		
MW (SD)	69,33 (22,43)	70,22 (18,37)	72,25 (17,49)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	14,22 (22,13)	16,26 (16,75)	16,98 (17,12)	2,80 [-3,693; 9,286] 0,5706	4,83 [-1,692; 11,343] 0,1920	2,03 [-0,796; 4,855] 0,2115
LS MW (SE)	13,38 (2,34)	16,17 (1,27)	18,20 (1,28)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	8,784; 17,972	13,681; 18,667	15,699; 20,708	0,12 [-0,202; 0,432] 0,4762	0,15 [-0,165; 0,471] 0,3450	0,04 [-0,133; 0,218] 0,6348

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Der MSQoL „Verhinderung der Rollenfunktion“ drückt den Grad aus, inwieweit normale Aktivitäten nicht möglich sind. Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa, jedoch lag das KI des Hedges’ g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,20; 95 %-KI [0,033; 0,359]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,24; 95 %-KI [0,080; 0,407]) (Tabelle 4-267). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = 0,06; 95 %-KI [-0,105; 0,221]).

mITTa

Es bestand kein signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + zVTa (Tabelle 4-268). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,12; 95 %-KI [-0,202; 0,432]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,15; 95 %-KI [-0,165; 0,471]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,04; 95 %-KI [-0,133; 0,218]).

Domäne: Emotionale Verfassung

Tabelle 4-269: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT-Population"** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
Baseline						
n	293	289	287	-		
MW (SD)	63,37 (25,40)	65,14 (23,20)	65,16 (24,72)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	18,52 (23,29)	20,53 (20,81)	23,65 (22,96)	3,07 [0,397; 5,747] 0,0244	6,20 [3,519; 8,877] < 0,0001	3,13 [0,438; 5,813] 0,0227
LS MW (SE)	17,53 (1,18)	20,60 (1,21)	23,73 (1,20)	**Hedges' g**		
95 %-KI	15,209; 19,845	18,218; 22,980	21,377; 26,074	0,09 [-0,072; 0,254] 0,2729	0,22 [0,058; 0,385] 0,0078	0,14 [-0,021; 0,306] 0,0883

EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-270: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	-		
Baseline						
n	45	254	247	-		
MW (SD)	60,59 (28,77)	65,07 (23,47)	66,26 (24,10)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	19,26 (23,06)	20,18 (20,43)	22,62 (22,52)	3,81 [-4,205; 11,816] 0,5058	7,01 [-1,027; 15,055] 0,1018	3,21 [-0,265; 6,682] 0,0773
LS MW (SE)	15,55 (2,89)	19,36 (1,57)	22,57 (1,58)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	9,888; 21,220	16,278; 22,441	19,479; 25,657	0,04 [-0,273; 0,361] 0,7854	0,15 [-0,170; 0,466] 0,3607	0,11 [-0,062; 0,289] 0,2048

EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab in Bezug auf die emotionale Verfassung der Patienten, jedoch lag das KI des Hedges’ g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,09; 95 %-KI [-0,072; 0,254]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges’ g = 0,22; 95 %-KI [0,058; 0,385]) (Tabelle 4-269). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = 0,14; 95 %-KI [-0,021; 0,306]).

mITTa

Es zeigte sich in der mITTa kein statistisch signifikanter bzw. klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab in Bezug auf die emotionale Verfassung der Patienten (Tabelle 4-270). Das KI des Hedges' g lag nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,04; 95 %-KI [-0,273; 0,361]; mtl. vs. P + zVTa: Hedges' g = 0,15; 95 %-KI [-0,170; 0,466]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,11; 95 %-KI [-0,062; 0,289]).

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.36 HALO (EM) – MSQoL-Responder – RCT

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

Tabelle 4-271: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "MSQoL-Responder"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Das MSQoL Questionnaire Version 2.1 ist ein 14-teiliger Fragebogen, der die Auswirkungen von Migräne und einer Migränebehandlung in Bezug auf die Lebensqualität eines Patienten in den letzten 4 Wochen untersucht. Es ist ein zuverlässiges und valides Instrument in der Beurteilung der Lebensqualität bei CM und EM [43]. Der MSQoL misst anhand von: • Domäne „Einschränkung der Rollenfunktion" 7 Items: Inwieweit ist die Ausübung normaler Aktivitäten durch Migräne eingeschränkt? • Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion" 4 Items: Inwieweit verhindert die Migräne einen normalen Grad an Aktivitäten? • Domäne „emotionale Funktion" 3 Items: Was sind die emotionalen Auswirkungen von Migräne? Inhalt des innerhalb der HALO (EM)-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: Der Patient bewertet alle Migräneanfälle in den letzten 4 Wochen mit (1) nie, (2) selten, (3) manchmal, (4) ziemlich oft, (5) meistens, (6) immer. 1. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihr Verhalten gegenüber Ihrer Familie, Freunden und anderen, die Ihnen nahestehen, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 2. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Freizeitbeschäftigungen, wie etwa Lesen oder körperliche Betätigung, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 3. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne Schwierigkeiten, Ihre Arbeit zu tun oder Ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 4. Wie oft hat Migräne Sie in den letzten 4 Wochen davon abgehalten, bei der Arbeit oder zu Hause so viel zu schaffen wie sonst? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 5. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf Ihre Arbeit oder täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 6. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne zu müde zur Arbeit oder für die täglichen Aktivitäten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 7. Wie oft haben Sie sich in den letzten 4 Wochen wegen Migräne weniger tatkräftig gefühlt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 8. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen von der Arbeit fernbleiben oder tägliche Aktivitäten absagen, weil Sie Migräne hatten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 9. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen, wenn Sie Migräne hatten, Hilfe benötigt bei der Bewältigung von Routineaufgaben wie alltäglichen Hausarbeiten, bei der Erledigung von Dingen, die getan werden mussten, beim Einkaufen oder sich um andere kümmern? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 10. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen die Arbeit oder tägliche Aktivitäten unterbrechen, um etwas gegen Migränesymptome zu tun? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 11. Wie oft konnten Sie in den letzten 4 Wochen nicht an Aktivitäten mit anderen Menschen wie Festen oder Essen mit Freunden teilnehmen, weil Sie Migräne hatten?

Studie	Operationalisierung
	(Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 12. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer Migräne frustriert oder hatten alles satt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 13. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen das Gefühl, dass Sie anderen wegen Ihrer Migräne eine Last sind? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 14. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen Angst, andere wegen Ihrer Migräne zu enttäuschen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) Die Scores werden umgewandelt und normiert und liegen im Bereich von 0 bis 100, wobei höhere Scores für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen. Eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität ist bei einer Verbesserung des Gesamtscores von Cole et al. (2009) [21] für die einzelnen Domänen wie folgt zu sehen: • Domäne „Einschränkung der Rollenfunktion“: ≥ 5,0 Punkten • Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“: ≥ 5,0 bis 7,9 Punkten • Domäne „emotionale Funktion“: ≥ 8,0 bis 10,6 Punkten Die Analysen wurden post hoc durchgeführt. Erhebungszeitraum: Die Patienten füllen den MSQoL zu den 4 Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/Woche 4 (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage) aus. Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-272: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MSQoL-Responder“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MSQoL-Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-273: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL – ITT (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**294**	**291**	**290**
Baseline			
n (%)	293 (> 99)	289 (> 99)	287 (> 99)
Monat 3			
n (%)	264 (90)	264 (91)	260 (90)

EM = episodische Migräne, ITT= intention-to-treat, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die Rücklaufquote innerhalb der ITT-Population betrug mindestens 90 % (Tabelle 4-273).

Tabelle 4-274: HALO (EM) – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – mITTa-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL – mITTa (Rücklaufquote)			
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**45**	**256**	**249**
Baseline			
n (%)	45 (100)	254 (99)	247 (99)
Monat 3			
n (%)	40 (89)	229 (89)	221 (89)

EM = episodische Migräne, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Die Rücklaufquote innerhalb der mITTa-Population betrug 89 % (Tabelle 4-274).

Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion

Tabelle 4-275: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	293 (> 99) 200 (68) 93 (32)	289 (> 99) 227 (79) 62 (21)	287 (> 99) 241 (84) 46 (16)	**RR**		
				1,15 **[1,043; 1,270]** **0,0053**	**1,23** **[1,121; 1,350]** **< 0,0001**	1,07 [0,988; 1,157] 0,0960
				OR		
				1,70 **[1,172; 2,473]** **0,0052**	**2,44** **[1,633; 3,634]** **< 0,0001**	1,43 [0,938; 2,183] 0,0963
				ARR		
				0,10 **[0,032; 0,174]** **0,0050**	**0,16** **[0,089; 0,225]** **< 0,0001**	0,05 [-0,009; 0,118] 0,0953

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-276: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,17 [0,929; 1,466] 0,1851	1,24 [0,993; 1,559] 0,0581	1,07 [0,970; 1,171] 0,1825
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 29 (64) 16 (36)	254 (99) 191 (75) 63 (25)	247 (99) 198 (80) 49 (20)	1,67 [0,853; 3,280] 0,1344	2,23 [1,123; 4,426] 0,0219	1,33 [0,873; 2,035] 0,1831
				ARR		
				0,11 [-0,042; 0,257] 0,1589	0,16 [0,009; 0,306] 0,0380	0,05 [-0,023; 0,122] 0,1811

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Fremanezumab unter beiden Dosierungen von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa (vj. vs. P + zVTa: RR = 1,15; 95 %-KI [1,043; 1,270]; p = 0,0053; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,23; 95 %-KI [1,121; 1,350]; p < 0,0001) (Tabelle 4-275). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen (RR = 1,07; 95 %-KI [0,988; 1,157]; p = 0,0960).

mITTa

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen (Tabelle 4-276).

Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion

Tabelle 4-277: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	293 (> 99) 199 (68) 94 (32)	289 (> 99) 222 (77) 67 (23)	287 (> 99) 222 (77) 65 (23)	**RR**		
				1,13 **[1,022; 1,251]** **0,0169**	**1,14** **[1,030; 1,259]** **0,0112**	1,01 [0,921; 1,101] 0,8785
				OR		
				1,57 **[1,084; 2,259]** **0,0168**	**1,61** **[1,115, 2,335]** **0,0112**	1,03 [0,699; 1,520] 0,8785
				ARR		
				0,09 **[0,017; 0,161]** **0,0164**	**0,09** **[0,022; 0,166]** **0,0109**	0,01 [-0,063; 0,074] 0,8785

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-278: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,15 [1,007; 1,307] 0,0383	**1,21 [1,067; 1,373] 0,0030**	1,05 [0,941; 1,183] 0,3590
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	293 (> 99) 167 (57) 126 (43)	289 (> 99) 189 (65) 100 (35)	287 (99) 198 (69) 89 (31)	**1,43 [1,020; 1,993] 0,0379**	**1,68 [1,194; 2,360] 0,0029**	1,18 [0,831; 1,668] 0,3588
				ARR		
				0,08 [0,005; 0,163] 0,0376	**0,12 [0,042; 0,198] 0,0028**	0,04 [-0,041; 0,113] 0,3587

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-279: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,21 [0,945; 1,559] 0,1287	1,20 [0,935; 1,544] 0,1523	0,99 [0,888; 1,102] 0,8471
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 27 (60) 18 (40)	254 (99) 185 (73) 69 (27)	247 (99) 178 (72) 69 (28)	1,79 [0,926; 3,449] 0,0833	1,72 [0,891; 3,321] 0,1063	0,96 [0,650; 1,424] 0,8471
				ARR		
				0,13 [-0,025; 0,282] 0,1007	0,12 [-0,033; 0,274] 0,1239	-0,01 [-0,086; 0,071] 0,8471

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-280: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,14 [0,850; 1,52] 0,3873	1,22 [0,916; 1,63] 0,1723	1,08 [0,940; 1,23] 0,2919
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 24 (53) 21 (47)	254 (99) 154 (60) 100 (39)	247 (99) 161 (65) 86 (35)	1,35 [0,712; 2,549] 0,3591	1,64 [0,862; 3,111] 0,1316	1,22 [0,845; 1,748] 0,2919
				ARR		
				0,07 [-0,085; 0,231] 0,3644	0,12 [-0,039; 0,276] 0,1401	0,05 [-0,039; 0,130] 0,2910

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Fremanezumab zwischen Placebo + zVTa und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (≥ 5 Punkte, Monat 3: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,13; 95 %-KI [1,022; 1,251]; p = 0,0169; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,14; 95 %-KI [1,030; 1,259]; p =0,0112; ≥ 7,9 Punkte, Monat 3: vj. vs. P + zVTa: RR = 1,15; 95 %-KI [1,007; 1,307]; p = 0,0383; mtl. vs. P + zVTa: RR = 1,21; 95 %-KI [1,067; 1,373]; p = 0,0030) (Tabelle 4-277 und Tabelle 4-278). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (≥ 5 Punkte, Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,01; 95 %-KI [0,921; 1,101]; p = 0,8785; ≥ 7,9 Punkte, vj. vs. mtl.: RR = 1,05; 95 %-KI [0,941; 1,183]; p = 0,3590).

mITTa

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen (Tabelle 4-279 und Tabelle 4-280).

Domäne: Emotionale Verfassung

Tabelle 4-281: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	293 (> 99) 170 (58) 123 (42)	289 (> 99) 183 (63) 106 (37)	287 (> 99) 188 (66) 99 (34)	**RR**		
				1,09 [0,957; 1,244] 0,1911	1,13 [0,993; 1,284] 0,0644	1,03 [0,916; 1,168] 0,5843
				OR		
				1,25 [0,895; 1,743] 0,1908	1,37 [0,982; 1,923] 0,0640	1,10 [0,782; 1,547] 0,5843
				ARR		
				0,05 [-0,026; 0,132] 0,1906	0,07 [-0,004; 0,154] 0,0637	0,02 [-0,056; 0,100] 0,5842

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-282: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**294**	**291**	**290**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,09 [0,957; 1,244] 0,1911	1,13 [0,993; 1,284] 0,0644	1,03 [0,916; 1,168] 0,5843
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	263 (> 99) 170 (58) 123 (42)	289 (> 99) 183 (63) 106 (37)	287 (99) 188 (66) 99 (34)	1,25 [0,895; 1,743] 0,1908	1,37 [0,982; 1,923] 0,0640	1,10 [0,782; 1,547] 0,5843
				ARR		
				0,05 [-0,026; 0,132] 0,1906	0,07 [-0,004; 0,154] 0,0637	0,02 [-0,056; 0,100] 0,5842

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-283: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,06 [0,808; 1,381] 0,6898	1,06 [0,809; 1,384] 0,6806	1,00 [0,871; 1,152] 0,9799
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 26 (58) 19 (42)	254 (99) 155 (61) 99 (39)	247 (99) 151 (61) 96 (39)	1,14 [0,601; 2,176] 0,6815	1,15 [0,603; 2,190] 0,6719	1,00 [0,701; 1,439] 0,9799
				ARR		
				0,03 [-0,124; 0,189] 0,6839	0,03 [-0,123; 0,190] 0,6745	0,00 [-0,084; 0,086] 0,9799

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-284: HALO (EM) – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) - mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**249**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,06 [0,808; 1,381] 0,6898	1,06 [0,809; 1,384] 0,6806	1,00 [0,871; 1,152] 0,9799
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	45 (100) 26 (58) 19 (42)	254 (99) 155 (61) 99 (39)	247 (99) 151 (61) 96 (39)	1,14 [0,601; 2,176] 0,6815	1,15 [0,603; 2,190] 0,6719	1,00 [0,701; 1,439] 0,9799
				ARR		
				0,03 [-0,124; 0,189] 0,6839	0,03 [-0,123; 0,190] 0,6745	0,00 [-0,084; 0,086] 0,9799

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

ITT

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen (Tabelle 4-281 und Tabelle 4-282).

mITTa

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen (Tabelle 4-283 und Tabelle 4-284).

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.37 HALO (EM) – UEs – RCT

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

Tabelle 4-285: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "UEs"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und unbeabsichtigte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, deren Schweregrad sich im Verlauf der Studie entwickelte oder verschlechterte oder zu einer signifikanten Verschlechterung der untersuchten Erkrankung oder einer gleichzeitigen Erkrankung führte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte. Eine neue Erkrankung oder die Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung wurde als UE gewertet. Stabile chronische Erkrankungen (wie beispielsweise Arthritis), welche bereits vor der Studie vorhanden waren und sich während der Studie nicht verschlechterten, wurden nicht als UE betrachtet. Dementsprechend konnte ein UE Folgendes umfassen: • interkurrente Erkrankungen • körperliche Verletzungen • Ereignisse, die möglicherweise im Zusammenhang mit Begleitmedikationen standen • signifikante Verschlechterung (Veränderung in Art, Schweregrad oder Häufigkeit) der in der Studie untersuchten Erkrankung oder andere bereits bestehende Erkrankungen • Arzneimittelwechselwirkungen • Ereignisse, die während diagnostischer Verfahren oder während einer Auswaschphase (wash out phase) dieser Studie auftraten • Abnorme Laborergebnisse oder diagnostische Tests, die dazu führten, dass der Patient die Studie abbrach, welche mit klinischen Anzeichen und Symptomen oder einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) einhergingen, welche eine ärztliche Behandlung oder weitere diagnostische Aufarbeitung erforderten oder welche vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurden Hinweis: Abnorme Laborergebnisse oder diagnostische Tests beim Screening, die dazu führten, dass ein Patient nicht an der Studie teilnehmen konnte oder er keine Studienmedikation erhielt, wurden nicht als UEs gewertet. • alle Ereignisse in Bezug auf mögliche medikamenteninduzierte Leberschäden mit Hyperbilirubinämie [definiert als AST oder ALT ≥ 3-fach über ULN plus entweder Gesamtbilirubin ≥ 2-fach über ULN oder INR > 1,5] oder Hy's Law erforderte sofortige Beendigung der Studienbehandlung und Berichterstattung als SUE • Migräne-Exazerbationen, einschließlich akuter Kopfschmerzen, die eine Kopfschmerzmedikation erforderten waren Teil der Wirksamkeitsbeurteilung in dieser Studie. Migräne-Exazerbationen (einschließlich akuter Kopfschmerzen) sollten nur dann als UE erfasst werden, wenn die Darstellung und/oder das Ergebnis schwerwiegender war, als man normalerweise vom normalen Verlauf der Erkrankung erwarten würde oder wenn sie schwerwiegend genug waren, um eine stationäre Behandlung des Patienten zu erfordern. In diesem Fall wurden sie als SUE erfasst. Der Schweregrad von UEs wurde wie folgt eingeteilt: • Mild: keine Einschränkung üblicher Aktivitäten

Studie	Operationalisierung
	• Moderat: einige Einschränkung üblicher Aktivitäten • Schwer: nicht in der Lage übliche Aktivitäten auszuführen UEs von besonderem Interesse – Beurteilung der lokalen Verträglichkeit und des Schmerzes: Die Beurteilung der Injektionsstelle wurde sofort und jeweils 1 Stunde nach Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Injektionsstelle(n) wurde(n) auf Erythem, Verhärtung, Ekchymose und Schmerz sowie nach dem Schweregrad gemäß folgenden Kriterien bewertet: • Erythem, Verhärtung und Ekchymose an der Injektionsstelle: 5 bis ≤ 50 mm (mild), > 50 bis ≤ 100 mm (moderat) und > 100 mm (schwer) • Die Verhärtung musste durch oberflächliches Abtasten sorgfältig beurteilt werden, um zu vermeiden, dass auf die Injektionsstelle gepresst oder diese gedrückt wurde. Lokale Schmerzen nach der Injektion wurden wie folgt erfasst: • Grad 0: kein Schmerz • Grad 1: milder Schmerz • Grad 2: moderater Schmerz • Grad 3: starker Schmerz • Grad 4: stärkster vollstellbarer Schmerz Bei Patienten mit schwerer Verhärtung an der Injektionsstelle, Erythem und/oder Ekchymose und/oder Grad 3 (stark) oder Grad 4 (stärkster vollstellbarer Schmerz) Schmerzen an der Injektionsstelle 1 Stunde nach Applikation des Studienmedikaments, wurde der Patient 3 Stunden nach der Verabreichung des Studienmedikaments erneut begutachtet. Anschließend wurde stündlich kontrolliert bis die Reaktion/der Schmerz mäßiger oder geringer war. Falls erforderlich, konnte eine angemessene Behandlung erfolgen. In diesem Fall wurde die Behandlung als Begleitmedikation erfasst. Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) kodiert. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase) Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-286: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-287: HALO (EM) – Ergebnisse für **„UEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE						
n (%)	171 (58)	193 (66)	192 (66)	**RR**		
				1,14 [1,001; 1,290] 0,0479	1,13 [0,999; 1,288] 0,0515	1,00 [0,889; 1,121] 0,9764
				OR		
				1,41 [1,004; 1,967] 0,0474	1,40 [0,998; 1,957] 0,0510	0,99 [0,705; 1,403] 0,9764
				ARR		

UEs – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
				0,08 [0,001; 0,158] 0,0471	0,08 [0,000; 0,157] 0,0507	-0,00 [-0,078; 0,076] 0,9764
Anzahl der Patienten mit milden UEs						
n (%)	104 (35)	113 (39)	109 (38)	**RR**		
				1,09 [0,886; 1,351] 0,4045	1,06 [0,855; 1,312] 0,6002	0,97 [0,787; 1,190] 0,7574
				OR		
				1,15 [0,825; 1,614] 0,4042	1,09 [0,781; 1,533] 0,6001	0,95 [0,679; 1,326] 0,7574
				ARR		
				0,03 [-0,045; 0,112] 0,4041	0,02 [-0,057; 0,099] 0,6001	-0,01 [-0,091; 0,067] 0,7574
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs						
n (%)	56 (19)	64 (22)	73 (25)	**RR**		
				1,15 [0,836; 1,584] 0,3897	1,32 [0,968; 1,792] 0,0797	1,14 [0,853; 1,535] 0,3674
				OR		
				1,19 [0,798; 1,784] 0,3893	1,42 [0,960; 2,111] 0,0788	1,19 [0,813; 1,751] 0,3670
				ARR		
				0,03 [-0,037; 0,094] 0,3890	0,06 [-0,007; 0,128] 0,0780	0,03 [-0,037; 0,101] 0,3667
Anzahl der Patienten mit schweren UEs						
n (%)	11 (4)	16 (5)	10 (3)	**RR**		
				1,46 [0,692; 3,101] 0,3189	0,92 [0,396; 2,129] 0,8429	0,63 [0,289; 1,359] 0,2369

UEs – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
				OR		
				1,49 [0,680; 3,272] 0,3184	0,92 [0,383; 2,190] 0,8429	0,61 [0,274; 1,376] 0,2361
				ARR		
				0,02 [-0,017; 0,051] 0,3156	-0,00 [-0,033; 0,027] 0,8429	-0,02 [-0,054; 0,013] 0,2321

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es trat in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten einer vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab bei Patienten mit mindestens einem UE auf (RR = 1,14; 95 %-KI [1,001; 1,290]; p = 0,0479). Bezüglich der Abstufung nach Schweregrad zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied von Fremanezumab gegenüber Placebo (milde UEs: RR = 1,09; 95 %-KI [0,886; 1,351]; p = 0,4045; moderate UEs: RR = 1,15; 95 %-KI [0,836; 1,584]; p = 0,3897; schwere UEs: RR = 1,46; 95 %-KI [0,692; 3,101]; p = 0,3189.

Tabelle 4-288: HALO (EM) – Ergebnisse für **„UEs – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE						
n (%)	29 (64)	179 (70)	168 (68)	**RR**		
				1,08 [0,861; 1,368] 0,4896	1,05 [0,832; 1,328] 0,6752	0,97 [0,861; 1,090] 0,5976
				OR		
				1,28 [0,659; 2,497] 0,4641	1,16 [0,595; 2,255] 0,6648	0,90 [0,620; 1,317] 0,5973
				ARR		
				0,05 [-0,096; 0,205] 0,4763	0,03 [-0,119; 0,184] 0,6696	-0,02 [-0,103; 0,059] 0,5973
Anzahl der Patienten mit milden UEs						
n (%)	25 (56)	155 (61)	152 (61)	**RR**		
				1,09 [0,824; 1,441] 0,5462	1,10 [0,834; 1,459] 0,4908	1,01 [0,880; 1,164] 0,8642
				OR		
				1,23 [0,648; 2,326] 0,5293	1,27 [0,667; 2,405] 0,4699	1,03 [0,721; 1,476] 0,8642
				ARR		
				0,05 [-0,107; 0,207] 0,5333	0,06 [-0,100; 0,215] 0,4750	0,01 [-0,078; 0,093] 0,8642

UEs – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs						
n (%)	12 (27)	68 (27)	74 (30)	**RR**		
				1,00 [0,589; 1,685] 0,9884	1,12 [0,665; 1,884] 0,6723	1,12 [0,850; 1,485] 0,4141
				OR		
				0,99 [0,486; 2,036] 0,9884	1,17 [0,572; 2,390] 0,6675	1,18 [0,797; 1,734] 0,4139
				ARR		
				0,00 [-0,141; 0,139] 0,9884	0,03 [-0,109; 0,173] 0,6597	0,03 [-0,046; 0,111] 0,4137
Anzahl der Patienten mit schweren UEs						
n (%)	3 (7)	15 (6)	10 (4)	**RR**		
				0,88 [0,265; 2,913] 0,8328	0,60 [0,173; 2,112] 0,4307	0,69 [0,315; 1,503] 0,3482
				OR		
				0,87 [0,242; 3,141] 0,8333	0,59 [0,155; 2,227] 0,4347	0,68 [0,297; 1,533] 0,3476
				ARR		
				-0,01 [-0,086; 0,070] 0,8400	-0,03 [-0,103; 0,051] 0,5018	-0,02 [-0,056; 0,020] 0,3432

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat a, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es trat in der mITTa kein signifikanter Behandlungsunterschied auf (Tabelle 4-288).

Durch die subkutane Applikation von Fremanezumab und der Tatsache, dass es sich um einen monoklonalen Antikörper handelt, ergeben sich UEs von besonderem Interesse.

Tabelle 4-289: HALO (EM) – Ergebnisse für **„UEs von besonderem Interesse – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs von besonderem Interesse – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N				**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse						
n (%)	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (1)	**RR**		
				1,01 [0,063; 16,021] 0,9961	3,03 [0,317; 28,970] 0,3356	3,01 [0,315; 28,771] 0,3386
				OR		
				1,01 [0,063; 16,175] 0,9961	3,05 [0,316; 29,515] 0,3351	3,03 [0,313; 29,314] 0,3381
				ARR		
				0,00 [-0,009; 0,009] 0,9961	0,01 [-0,006; 0,020] 0,3107	0,01 [-0,007; 0,020] 0,3140

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es trat in der ITT kein signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf UEs von besonderem Interesse auf (RR = 1,01; 95 %-KI [0,063; 16,175]; p = 0,9961.

Tabelle 4-290: HALO (EM) – Ergebnisse für **„UEs von besonderem Interesse – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs von besonderem Interesse – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse						
n (%)	0 (0)	1 (0)	4 (2)	**RR**		
				0,53 [0,022; 12,861] 0,6979	1,65 [0,090; 30,087] 0,7361	4,13 [0,465; 36,685] 0,2032
				OR		
				0,53 [0,021; 13,319] 0,7024	1,67 [0,089; 31,644] 0,7309	4,18 [0,464; 37,664] 0,2022
				ARR		
				0,00 [-0,027; 0,035] 0,8072	0,02 [-0,018; 0,050] 0,3557	0,01 [-0,005; 0,030] 0,1696

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es trat in der mITTa kein signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf UEs von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-290).

Im Folgenden werden **UEs gemäß Systemorganklasse** dargestellt.

Tabelle 4-291: HALO (EM) – Ergebnisse für **„UEs gemäß Systemorganklassen – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	58 (20)	55 (19)	67 (23)	**RR**		
				0,95 [0,686; 1,330] 0,7843	1,17 [0,854; 1,594] 0,3313	1,22 [0,890; 1,679] 0,2150
				OR		
				0,94 [0,626; 1,424] 0,7848	1,22 [0,819; 1,810] 0,3309	1,29 [0,863; 1,925] 0,2142
				ARR		
				-0,01 [-0,073; 0,055] 0,7843	0,03 [-0,034; 0,100] 0,3305	0,04 [-0,024; 0,108] 0,2136
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
n (%)	5 (2)	10 (3)	7 (2)	**RR**		
				2,01 [0,697; 5,819] 0,1961	1,41 [0,454; 4,406] 0,5497	0,70 [0,271; 1,820] 0,4671
				OR		
				2,05 [0,692; 6,073] 0,1952	1,42 [0,447; 4,542] 0,5495	0,70 [0,261; 1,852] 0,4668
				ARR		
				0,02 [-0,008; 0,043] 0,1864	0,01 [-0,016; 0,030] 0,5476	-0,01 [-0,038; 0,017] 0,4646
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
n (%)	13 (4)	17 (6)	15 (5)	**RR**		
				1,32 [0,651; 2,661] 0,4435	1,17 [0,565; 2,406] 0,6783	0,89 [0,451; 1,739] 0,7238

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
				OR		
				1,34 [0,637; 2,804] 0,4432	1,17 [0,549; 2,515] 0,6782	0,88 [0,430; 1,796] 0,7237
				ARR		
				0,01 [-0,022; 0,050] 0,4419	0,01 [-0,027; 0,042] 0,6779	-0,01 [-0,044; 0,030] 0,7236
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
				RR		
				1,23 [1,019; 1,494] 0,0313	1,21 [0,998; 1,468] 0,0519	0,98 [0,824; 1,169] 0,8328
				OR		
n (%)	111 (38)	136 (47)	133 (46)	**1,44 [1,035; 2,001] 0,0306**	1,39 [0,998; 1,933] 0,0512	0,97 [0,697; 1,338] 0,8328
				ARR		
				0,09 [0,009; 0,168] 0,0304	0,08 [-0,000; 0,160] 0,0509	-0,01 [-0,090; 0,072] 0,8328
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
				RR		
				2,01 [0,776; 5,293] 0,1557	0,84 [0,260; 2,728] 0,7743	0,42 [0,149; 1,172] 0,0972
				OR		
n (%)	6 (2)	12 (4)	5 (2)	2,06 [0,762; 5,558] 0,1548	0,84 [0,253; 2,781] 0,7742	0,41 [0,142, 1,173] 0,0961
				ARR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
				0,02 [-0,007; 0,049] 0,1467	-0,00 [-0,025; 0,019] 0,7740	-0,02 [-0,051; 0,003] 0,0862
Untersuchungen						
n (%)	10 (3)	14 (5)	21 (7)	**RR**		
				1,41 [0,636; 3,122] 0,3974	**2,12 [1,017; 4,426] 0,0450**	1,51 [0,781; 2,902] 0,2221
				OR		
				1,43 [0,625; 3,274] 0,3970	**2,21 [1,022; 4,778] 0,0440**	1,54 [0,770; 3,100] 0,2213
				ARR		
				0,01 [-0,018; 0,046] 0,3948	**0,04 [0,002; 0,075] 0,0394**	0,02 [-0,014; 0,063] 0,2183
Verletzung, Vergiftung, und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
n (%)	13 (4)	13 (4)	7 (2)	**RR**		
				1,01 [0,475; 2,135] 0,9857	0,54 [0,220; 1,344] 0,1871	0,54 [0,219; 1,335] 0,1821
				OR		
				1,01 [0,459; 2,211] 0,9857	0,53 [0,209; 1,355] 0,11862	0,53 [0,208; 1,346] 0,1812
				ARR		
				0,00 [-0,033; 0,034] 0,9857	-0,02 [-0,050; 0,009] 0,1796	-0,02 [-0,050; 0,009] 0,1746
Herzerkrankungen						
n (%)	2 (< 1)	0 (0)	1 (< 1)	**RR**		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
				0,20 [0,010; 4,176] 0,3002	0,51 [0,046; 5,541] 0,5763	3,01 [0,123; 73,592] 0,4992
				OR		
				0,20 [0,010; 4,184] 0,2995	0,50 [0,045; 5,583] 0,5761	3,02 [0,123; 74,458] 0,4990
				ARR		
				-0,01 [-0,018; 0,005] 0,2494	-0,00 [-0,015; 0,008] 0,5687	0,00 [-0,006; 0,013] 0,4772
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
				RR		
				1,01 [0,143; 7,100] 0,9945	0,51 [0,046; 5,541] 0,5763	0,50 [0,046; 5,503] 0,5724
				OR		
n (%)	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	1,01 [0,141; 7,197] 0,9945	0,50 [0,045; 5,583] 0,5761	0,50 [0,045; 5,545] 0,5723
				ARR		
				0,00 [-0,013; 0,013] 0,9945	-0,00 [-0,015; 0,008] 0,5687	-0,00 [-0,015; 0,008] 0,5647
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
				RR		
n (%)	10 (3)	13 (4)	19 (7)	1,31 [0,583; 2,937] 0,5139	1,92 [0,908; 4,057] 0,0876	1,47 [0,738; 2,914] 0,2742
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
				1,32 [0,571; 3,068] 0,5137	1,98 [0,906; 4,344] 0,0866	1,50 [0,726; 3,096] 0,2736
				ARR		
				0,01 [-0,021; 0,042] 0,5125	0,03 [-0,004; 0,067] 0,0814	0,02 [-0,016; 0,058] 0,2708
Erkrankungen des Nervensystems						
				RR		
				0,93 [0,431; 2,003] 0,8518	0,93 [0,433; 2,009] 0,8586	1,00 [0,458; 2,197] 0,9931
				OR		
n (%)	13 (4)	12 (4)	12 (4)	0,93 [0,415; 2,066] 0,8518	0,93 [0,417; 2,073] 0,8586	1,00 [0,443; 2,272] 0,9931
				ARR		
				-0,00 [-0,036; 0,030] 0,8517	-0,00 [-0,036; 0,030] 0,8586	0,00 [-0,032; 0,033] 0,9931
Psychiatrische Erkrankungen						
				RR		
				1,17 [0,400; 3,453] 0,7698	0,84 [0,260; 2,728] 0,7743	0,72 [0,230; 2,232] 0,5656
n (%)	6 (2)	7 (2)	5 (2)	**OR**		
				1,18 [0,391; 3,551] 0,7698	0,84 [0,253; 2,781] 0,7742	0,71 [0,223; 2,269] 0,5654
				ARR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
				0,00 [-0,020; 0,028] 0,7695	-0,00 [-0,025; 0,019] 0,7740	-0,01 [-0,030; 0,016] 0,5637
Erkrankungen des Immunsystems						
n (%)	2 (< 1)	0 (0)	0 (0)	**RR**		
				0,20 [0,010; 4,176] 0,3002	0,02 [0,010; 4,191] 0,3012	NBB
				OR		
				0,020 [0,010; 4,184] 0,2995	0,20 [0,010; 4,198] 0,3006	NBB
				ARR		
				-0,01 [-0,018; 0,005] 0,2494	-0,01 [-0,018; 0,005] 0,2506	NBB
Gefäßerkrankungen						
n (%)	2 (< 1)	3 (1)	0 (0)	**RR**		
				1,51 [0,254; 8,972] 0,6502	0,20 [0,010; 4,191] 0,3012	0,14 [0,007; 2,763] 0,1982
				OR		
				1,52 [0,251; 9,138] 0,6501	0,20 [0,010; 4,198] 0,3006	0,14 [0,007; 2,759] 0,1971
				ARR		
				0,00 [-0,011; 0,018] 0,6478	-0,01 [-0,018; 0,005] 0,2506	-0,01 [-0,024; 0,003] 0,1332
Endokrine Erkrankungen						
n (%)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)	**RR**		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
				0,34 [0,014; 8,205] 0,5032	0,34 [0,014; 8,233] 0,5046	NBB
				OR		
				0,33 [0,014; 8,244] 0,5030	0,34 [0,014; 8,273] 0,5043	NBB
				ARR		
				-0,00 [-0,013; 0,006] 0,4818	-0,00 [-0,013; 0,006] 0,4833	NBB
Augenerkrankungen						
				RR		
				2,01 [0,184; 22,086] 0,5667	2,02 [0,184; 22,162] 0,5648	1,00 [0,142; 7,076] 0,9972
				OR		
n (%)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	2,02 [0,182; 22,408] 0,5666	2,03 [0,183; 22,486] 0,5647	1,00 [0,140; 7,172] 0,9972
				ARR		
				0,00 [-0,008; 0,015] 0,5587	0,00 [-0,008; 0,015] 0,5567	0,00 [-0,013; 0,013] 0,9972
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
				RR		
				3,02 [0,316; 28,870] 0,3371	1,01 [0,063; 16,076] 0,9942	0,33 [0,035; 3,197] 0,3416
n (%)	1 (< 1)	3 (1)	1 (< 1)	**OR**		
				3,04 [0,315; 29,413] 0,3366	1,01 [0,063; 16,231] 0,9942	0,33 [0,034; 3,212] 0,3411

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
				ARR		
				0,01 [-0,006; 0,020] 0,3123	0,00 [-0,009; 0,010] 0,9942	-0,01 [-0,020; 0,007] 0,3173
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
n (%)	5 (2)	4 (1)	1 (< 1)	**RR**		
				0,81 [0,218; 2,970] 0,7452	0,20 [0,024; 1,719] 0,1432	0,25 [0,028; 2,231] 0,2149
				OR		
				0,80 [0,213; 3,020] 0,7452	0,20 [0,023; 1,717] 0,1421	0,25 [0,028; 2,235] 0,2140
				ARR		
				-0,00 [-0,023; 0,017] 0,7447	-0,01 [-0,030; 0,003] 0,1034	-0,01 [-0,025; 0,005] 0,1791
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
n (%)	0 (0)	2 (< 1)	1 (< 1)	**RR**		
				5,03 [0,243; 104,408] 0,2961	3,03 [0,124; 74,097] 0,4966	0,50 [0,046; 5,503] 0,5724
				OR		
				5,07 [0,242; 106,045] 0,2954	3,04 [0,123; 74,968] 0,4963	0,50 [0,045; 5,545] 0,5723
				ARR		
				0,01 [-0,005; 0,018] 0,2446	0,00 [-0,006; 0,013] 0,4742	-0,00 [-0,015, 0,008] 0,5647

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
n (%)	3 (1)	3 (1)	0 (0)	**RR**		
				1,01 [0,205; 4,948] 0,9933	0,14 [0,007; 2,782] 0,1998	0,14 [0,007; 2,763] 0,1982
				OR		
				1,01 [0,202; 5,030] 0,9933	0,14 [0,007; 2,778] 0,1987	0,14 [0,007; 2,759] 0,1971
				ARR		
				0,00 [-0,016; 0,016] 0,9933	-0,01 [-0,023; 0,003] 0,1349	-0,01 [-0,024; 0,003] 0,1332
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)						
n (%)	1 (< 1)	1 (< 1)	0 (0)	**RR**		
				1,01 [0,063; 16,021] 0,9961	0,34 [0,014; 8,233] 0,5046	0,33 [0,014; 8,177] 0,5019
				OR		
				1,01 [0,063; 16,175] 0,9961	0,34 [0,014; 8,273] 0,5043	0,33 [0,014; 8,216] 0,5016
				ARR		
				0,00 [-0,009; 0,009] 0,9961	-0,00 [-0,013; 0,006] 0,4833	-0,00 [-0,013; 0,006] 0,4803
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						
n (%)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)	**RR**		
				0,34 [0,014; 8,205] 0,5032	0,34 [0,014; 8,233] 0,5046	NBB
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
				0,33 [0,014; 8,244] 0,5030	0,34 [0,014; 8,273] 0,5043	NBB
				ARR		
				-0,00 [-0,013; 0,006] 0,4818	-0,00 [-0,013; 0,006] 0,4833	NBB
ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NBB = nicht berechenbar, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel. Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]						

Es trat in der ITT in der SOC „Untersuchungen“ ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa auf (RR = 2,12; 95 %-KI [1,017; 4,426]; p = 0,0450). Außerdem trat in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von einer vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa auf (RR = 1,23; 95 %-KI [1,019; 1,494]; p = 0,0313).

Tabelle 4-292: HALO (EM) – Ergebnisse für **„UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
				RR		
n (%)	11 (24)	58 (23)	60 (24)	0,93 [0,529; 1,625] 0,7908	0,99 [0,566; 1,731] 0,9711	1,07 [0,779; 1,464] 0,6837
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
				0,91 [0,432; 1,898] 0,7925	0,99 [0,471; 2,066] 0,9712	1,09 [0,721; 1,646] 0,6837
				ARR		
				-0,02 [-0,154; 0,118] 0,7961	0,00 [-0,139; 0,134] 0,9712	0,02 [-0,059; 0,089] 0,6837
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
				RR		
				0,18 [0,011; 2,760] 0,2159	0,06 [0,003; 1,475] 0,0853	0,34 [0,014; 8,406] 0,5129
				OR		
n (%)	1 (2)	1 (0)	0 (0)	0,17 [0,011; 2,810] 0,2171	0,06 [0,002; 1,489] 0,0859	0,34 [0,014; 8,453] 0,5126
				ARR		
				-0,02 [-0,062; 0,025] 0,4118	-0,02 [-0,074; 0,029] 0,3989	0,00 [-0,015; 0,007] 0,4803
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
				RR		
				0,26 [0,045; 1,534] 0,1379	**0,04 [0,002; 0,750] 0,0318**	0,15 [0,008; 2,840] 0,2047
				OR		
n (%)	2 (4)	3 (1)	0 (0)	0,25 [0,041; 1,571] 0,1407	0,04 [0,002; 0,742] 0,0314	0,15 [0,007; 2,836] 0,2035
				ARR		

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
				-0,03 [-0,094; 0,029] 0,2981	-0,04 [-0,110; 0,021] 0,1852	-0,01 [-0,027; 0,004] 0,1313
Erkrankungen des Immunsystems						
n (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	**RR**		
				0,06 [0,002; 1,429] 0,0818	0,06 [0,003; 1,475] 0,0853	1,03 [0,021; 51,818] 0,9873
				OR		
				0,06 [0,002; 1,442] 0,0824	0,06 [0,002; 1,489] 0,0859	1,03 [0,020; 52,221] 0,9874
				ARR		
				-0,02 [-0,074; 0,029] 0,3987	-0,02 [-0,074; 0,029] 0,3989	0,00 [-0,008; 0,008] 1,0000

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
n (%)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	**RR**		
				0,89 [0,043; 18,174] 0,9379	0,18 [0,004; 9,111] 0,3944	0,21 [0,010; 4,278] 0,3077
				OR		
				0,89 [0,042; 18,926] 0,9426	0,18 [0,004; 9,346] 0,3975	0,20 [0,010; 4,288] 0,3069
				ARR		
				0,01 [-0,024; 0,040] 0,6352	0,00 [-0,030; 0,030] 1,0000	-0,01 [-0,021; 0,005] 0,2469
Psychiatrische Erkrankungen						
n (%)	0 (0)	6 (2)	3 (1)	**RR**		
				2,31 [0,132; 40,231] 0,5668	1,28 [0,067; 24,397] 0,8689	0,52 [0,131; 2,041] 0,3457
				OR		
				2,36 [0,131; 42,646] 0,5606	1,30 [0,066; 25,543] 0,8641	0,51 [0,126; 2,063] 0,3451
				ARR		
				0,02 [-0,012; 0,059] 0,1967	0,01 [-0,021; 0,045] 0,4770	-0,01 [-0,034; 0,012] 0,3336

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Erkrankungen des Nervensystems						
n (%)	3 (7)	13 (5)	9 (4)	**RR**		
				0,76 [0,226; 2,567] 0,6606	0,54 [0,153; 1,933] 0,3470	0,71 [0,311; 1,642] 0,4285
				OR		
				0,75 [0,205; 2,741] 0,6624	0,53 [0,137; 2,028] 0,3517	0,70 [0,295; 1,678] 0,4281
				ARR		
				-0,02 [-0,094; 0,062] 0,6886	-0,03 [-0,107; 0,046] 0,4365	-0,01 [-0,050; 0,021] 0,4246
Augenerkrankungen						
n (%)	0 (0)	2 (1)	2 (1)	**RR**		
				0,89 [0,043; 18,174] 0,9379	0,92 [0,045; 18,757] 0,9543	1,03 [0,147; 7,271] 0,9746
				OR		
				0,89 [0,042; 18,926] 0,9426	0,92 [0,044; 19,542] 0,9589	1,03 [0,144; 7,388] 0,9746
				ARR		
				0,01 [-0,024; 0,040] 0,6352	0,01 [-0,024; 0,040] 0,6259	0,00 [-0,015; 0,016] 0,9746

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
n (%)	0 (0)	3 (1)	1 (0)	**RR**		
				1,24 [0,065; 23,638] 0,8855	0,55 [0,023; 13,275] 0,7124	0,34 [0,036; 3,286] 0,3541
				OR		
				1,26 [0,064; 24,735] 0,8807	0,55 [0,022; 13,751] 0,7169	0,34 [0,035; 3,305] 0,3535
				ARR		
				0,01 [-0,021; 0,045] 0,4883	0,00 [-0,027; 0,036] 0,8017	-0,01 [-0,023; 0,008] 0,3268
Herzerkrankungen						
n (%)	1 (2)	1 (0)	0 (0)	**RR**		
				0,18 [0,011; 2,760] 0,2159	0,06 [0,003; 1,475] 0,0853	0,34 [0,014; 8,406] 0,5129
				OR		
				0,17 [0,011; 2,810] 0,2171	0,06 [0,002; 1,489] 0,0859	0,34 [0,014; 8,453] 0,5126
				ARR		
				-0,02 [-0,062; 0,025] 0,4118	-0,02 [-0,074; 0,029] 0,3989	0,00 [-0,015; 0,007] 0,4803

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Gefäßerkrankungen						
n (%)	0 (0)	3 (1)	1 (0)	**RR**		
				1,24 [0,065; 23,638] 0,8855	0,55 [0,023; 13,275] 0,7124	0,34 [0,036; 3,286] 0,3541
				OR		
				1,26 [0,064; 24,735] 0,8807	0,55 [0,022; 13,751] 0,7169	0,34 [0,035; 3,305] 0,3535
				ARR		
				0,01 [-0,021; 0,045] 0,4883	0,00 [-0,027; 0,036] 0,8017	-0,01 [-0,023; 0,008] 0,3268
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
n (%)	1 (2)	9 (4)	8 (3)	**RR**		
				1,58 [0,205; 12,186] 0,6597	1,45 [0,186; 11,326] 0,7222	0,92 [0,360; 2,340] 0,8571
				OR		
				1,60 [0,198; 12,971] 0,6581	1,47 [0,179; 12,020] 0,7212	0,91 [0,347; 2,410] 0,8571
				ARR		
				0,01 [-0,036; 0,062] 0,6021	0,01 [-0,038; 0,058] 0,6842	0,00 [-0,034; 0,029] 0,8569

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
n (%)	3 (7)	17 (7)	15 (6)	**RR**		
				1,00 [0,304; 3,260] 0,9948	0,91 [0,274; 3,007] 0,8735	0,91 [0,465; 1,783] 0,7853
				OR		
				1,00 [0,280; 3,547] 0,9948	0,90 [0,250; 3,249] 0,8738	0,91 [0,442; 1,855] 0,7852
				ARR		
				0,00 [-0,079; 0,079] 0,9948	-0,01 [-0,085; 0,073] 0,8776	-0,01 [-0,048; 0,037] 0,7850
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
n (%)	3 (7)	13 (5)	5 (2)	**RR**		
				0,76 [0,226; 2,567] 0,6606	0,30 [0,075; 1,221] 0,0931	0,40 [0,144; 1,097] 0,0749
				OR		
				0,75 [0,205; 2,741] 0,6624	0,29 [0,066; 1,251] 0,0967	0,38 [0,135; 1,095] 0,0736
				ARR		
				-0,02 [-0,094; 0,062] 0,6886	-0,05 [-0,121; 0,028] 0,2239	-0,03 [-0,063; 0,001] 0,0614

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
n (%)	1 (2)	13 (5)	16 (6)	**RR**		
				2,29 [0,306; 17,040] 0,4201	2,90 [0,395; 21,349] 0,2951	1,27 [0,624; 2,586] 0,5091
				OR		
				2,35 [0,300; 18,453] 0,4152	3,03 [0,392; 23,473] 0,2876	1,29 [0,607; 2,739] 0,5089
				ARR		
				0,03 [-0,022; 0,079] 0,2703	0,04 [-0,011; 0,095] 0,1165	0,01 [-0,027; 0,054] 0,5086
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
n (%)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	**RR**		
				0,89 [0,043; 18,174] 0,9379	0,18 [0,004; 9,111] 0,3944	0,21 [0,010; 4,278] 0,3077
				OR		
				0,89 [0,042; 18,926] 0,9426	0,18 [0,004; 9,346] 0,3975	0,20 [0,010; 4,288] 0,3069
				ARR		
				0,01 [-0,024; 0,040] 0,6352	0,00 [-0,030; 0,030] 1,0000	-0,01 [-0,021; 0,005] 0,2469

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen						
n (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	**RR**		
				0,06 [0,002; 1,429] 0,0818	0,06 [0,003; 1,475] 0,0853	1,03 [0,021; 51,818] 0,9873
				OR		
				0,06 [0,002; 1,442] 0,0824	0,06 [0,002; 1,489] 0,0859	1,03 [0,020; 52,221] 0,9874
				ARR		
				-0,02 [-0,074; 0,029] 0,3987	-0,02 [-0,074; 0,029] 0,3989	0,00 [-0,008; 0,008] 1,0000
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
n (%)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	**RR**		
				0,89 [0,043; 18,174] 0,9379	0,18 [0,004; 9,111] 0,3944	0,21 [0,010; 4,278] 0,3077
				OR		
				0,89 [0,042; 18,926] 0,9426	0,18 [0,004; 9,346] 0,3975	0,20 [0,010; 4,288] 0,3069
				ARR		
				0,01 [-0,024; 0,040] 0,6352	0,00 [-0,030; 0,030] 1,0000	-0,01 [-0,021; 0,005] 0,2469

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
n (%)	19 (42)	121 (47)	115 (46)	**RR**		
				1,12 [0,777; 1,613] 0,5451	1,10 [0,761; 1,585] 0,6167	0,98 [0,814; 1,182] 0,8405
				OR		
				1,23 [0,646; 2,327] 0,5321	1,18 [0,623; 2,249] 0,6075	0,96 [0,680; 1,369] 0,8405
				ARR		
				0,05 [-0,106; 0,207] 0,5282	0,04 [-0,116; 0,199] 0,6047	-0,01 [-0,096; 0,078] 0,8405
Untersuchungen						
n (%)	3 (7)	15 (6)	20 (8)	**RR**		
				0,88 [0,265; 2,913] 0,8328	1,21 [0,375; 3,902] 0,7501	1,38 [0,721; 2,627] 0,3327
				OR		
				0,87 [0,242; 3,141] 0,8333	1,23 [0,349; 4,318] 0,7488	1,41 [0,704; 2,820] 0,3322
				ARR		
				-0,01 [-0,086; 0,070] 0,8400	0,01 [-0,066; 0,094] 0,7332	0,02 [-0,022; 0,067] 0,3309

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
n (%)	1 (2)	14 (5)	7 (3)	**RR**		
				2,46 [0,332; 18,254] 0,3784	1,27 [0,160; 10,077] 0,8210	0,52 [0,212; 1,257] 0,1454
				OR		
				2,55 [0,326; 19,853] 0,3726	1,28 [0,153; 10,645] 0,8206	0,50 [0,199; 1,266] 0,1442
				ARR		
				0,03 [-0,019; 0,084] 0,2147	0,01 [-0,042; 0,054] 0,8053	-0,03 [-0,061; 0,008] 0,1344

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es trat in der mITTa in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa auf (RR = 0,04; 95 %-KI [0,002; 0,750]; p = 0,0318).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.38 HALO (EM) – Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT

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

Tabelle 4-293: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "Therapieabbrüche aufgrund von UEs"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.37) oder nach Ermessen des Prüfarztes erfolgten. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase) Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-294: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-295: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbrüche aufgrund von UEs – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte						
n (%)	5 (2)	5 (2)	5 (2)	**RR**		
				1,01 [0,295; 3,441] 0,9913	1,01 [0,296; 3,453] 0,9869	1,00 [0,294; 3,429] 0,9956
				OR		
				1,01 [0,288; 3,516] 0,9913	1,01 [0,289; 3,528] 0,9869	1,00 [0,287; 3,504] 0,9956
				ARR		
				0,00 [-0,021; 0,021] 0,9913	0,00 [-0,021; 0,021] 0,9869	0,00 [-0,021; 0,021] 0,9956

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

In der ITT war kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa bei der Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch festzustellen (RR = 1,01; 95 %-KI [0,295; 3,441]; p = 0,9913).

Tabelle 4-296: HALO (EM) – Ergebnisse für **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte						
n (%)	2 (4)	4 (2)	3 (1)	**RR**		
				0,35 [0,066; 1,863] 0,2192	0,27 [0,047; 1,583] 0,1475	0,77 [0,175; 3,424] 0,7358
				OR		
				0,34 [0,061; 1,921] 0,2227	0,26 [0,043; 1,622] 0,1503	0,77 [0,171; 3,482] 0,7358
				ARR		
				-0,03 [-0,091; 0,033] 0,3630	-0,03 [-0,094; 0,029] 0,3044	0,00 [-0,024; 0,017] 0,7345

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

In der mITTa war kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa bei der Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch festzustellen (Tabelle 4-296).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.39 HALO (EM) – SUEs – RCT

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

Tabelle 4-297: HALO (EM) – Operationalisierung des Endpunktes "SUEs"

Studie	Operationalisierung
HALO (EM)	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig: • den Tod eines Patienten zur Folge haben • ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen Geplante Krankenhausaufenthalte vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten wurden nicht als SUE gewertet, es sei denn, die zu behandelnde Krankheit verschlechterte sich bereits während der Teilnahme des Patienten an dieser Studie • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen • ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt, noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. Jegliche mutmaßliche Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation, wird als bedeutendes medizinisches Ereignis angesehen. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase). Außerhalb dieses Zeitraums sollte der Sponsor informiert werden. Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-298: HALO (EM) – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ 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
HALO (EM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-299: HALO (EM) – Ergebnisse für **„SUEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUEs – ITT						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + zVTa	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**293**	**291**	**290**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE						
n (%)	7 (2)	3 (1)	3 (1)	**RR**		
				0,43 [0,113; 1,653] 0,2199	0,43 [0,113; 1,658] 0,2218	1,00 [0,204; 4,931] 0,9966
				OR		
				0,43 [0,109; 1,662] 0,2191	0,43 [0,109; 1,668] 0,2210	1,00 [0,201; 5,013] 0,9966
				ARR		
				-0,01 [-0,035; 0,007] 0,2059	-0,01 [-0,035; 0,007] 0,2078	0,00 [-0,016; 0,016] 0,9966

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

In der ITT war kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa bei der Anzahl der SUEs festzustellen (vj. vs. P + zVTa: RR = 0,43; 95 %-KI 0,113; 1,653]; p = 0,2199; mtl. vs. P + zVTa: RR = 0,43; 95 %-KI [0,113; 1,658]; p = 0,2218).

Tabelle 4-300: HALO (EM) – Ergebnisse für **„SUEs – mITTa-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUEs – mITTa						
HALO (EM)	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**45**	**256**	**248**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE						
n (%)	3 (7)	3 (1)	2 (1)	**RR**		
				0,18 [0,037; 0,844] 0,0298	**0,12 [0,021; 0,704] 0,0187**	0,69 [0,116; 4,083] 0,6808
				OR		
				0,17 [0,032; 0,850] 0,0312	**0,11 [0,018; 0,702] 0,0192**	0,69 [0,114; 4,139] 0,6807
				ARR		
				-0,05 [-0,129; 0,019] 0,1459	-0,06 [-0,132; 0,015] 0,1193	0,00 [-0,021; 0,014] 0,6781

ARR = absolute Risikoreduktion, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, mITTa = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

In der mITTa berichteten signifikant weniger Patienten ein SUE unter Fremanezumab (vj: 1 %; mtl.: 1 %) im Vergleich zu Placebo + zVTa (7 %) (vj. vs. P + zVTa: RR = 0,18; 95 %-KI [0,037; 0,844]; p = 0,0298; mtl. vs. P + zVTa: RR = 0,12; 95 %-KI [0,021; 0,704]; p = 0,0187).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.40FOCUS – Überlebensrate – RCT

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

Tabelle 4-301: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen berichtet. Erhebungszeitraum: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung des Ergebnisses.

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 4-302: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Überlebensrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Innerhalb der ITT- und der mITTc-Population verstarb kein Patient.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Für alle Endpunkte (Abschnitt 4.3.1.3.1.41 bis 4.3.1.3.1.50), die aus dem elektronischen Kopfschmerztagebuch berechnet wurden, lag die Compliance der Patienten der ITT bei mindestens 96 % (Tabelle 4-303).

Tabelle 4-303: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**Tagebucheinträge– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote) – ITT			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**279**	**276**	**283**
Baseline			
n (%)	279 (100)	275 (> 99)	283 (100)
Monat 3			
n (%)	267 (96)	273 (99)	275 (97)
12 Wochen			
n (%)	278 (> 99)	276 (100)	281 (> 99)

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Für alle Endpunkte (Abschnitt 4.3.1.3.1.41 bis 4.3.1.3.1.50), die aus dem elektronischen Kopfschmerztagebuch berechnet wurden, lag die Compliance der Patienten der mITTc bei mindestens 96 % (Tabelle 4-304).

Tabelle 4-304: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**Tagebucheinträge – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl der Patienten mit Tagebucheintrag an mindestens 10 Tagen (Rücklaufquote) – mITTc			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**83**	**86**	**92**
Baseline			
n (%)	83 (100)	85 (99)	92 (100)
Monat 3			
n (%)	80 (96)	83 (97)	90 (98)
12 Wochen			
n (%)	83 (100)	85 (99)	91 (99)

BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

4.3.1.3.1.41FOCUS – MMD – RCT

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

Tabelle 4-305: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung der durchschnittlichen MMD"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuchs erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 75 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 48 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Migräne mit oder ohne Aura auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet.

Studie	Operationalisierung
	• Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-306: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-307: FOCUS – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MMD – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	279	275	283	-		
MW (SD)	14,34 (6,12)	14,09 (5,61)	14,09 (5,58)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,27 (4,88)	-3,99 (5,01)	-4,67 (5,26)	-2,75 [-3,608; -1,890] < 0,0001	-3,37 [-4,224; -2,520] < 0,0001	-0,62 [-1,481; 0,235] 0,1547
LS MW (SE)	-0,65 (0,37)	-3,40 (0,38)	-4,02 (0,37)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,382; 0,081	-4,142; -2,657	-4,757; -3,288	**-0,55 [-0,720; -0,380]** < 0,0001	**-0,67 [-0,839; -0,499]** < 0,0001	-0,13 [-0,297; 0,035] 0,1213
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,23 (3,96)	-4,37 (4,21)	-4,73 (4,36)	-3,11 [-3,817; -2,403] < 0,0001	-3,43 [-4,132; -2,729] < 0,0001	-0,32 [-1,026; 0,386] 0,3741
LS MW (SE)	-0,61 (0,33)	-3,72 (0,33)	-4,04 (0,33)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,254; 0,039	-4,374; -3,062	-4,688; -3,388	**-0,77 [-0,941; -0,596]** < 0,0001	**-0,84 [-1,012; -0,667]** < 0,0001	-0,08 [-0,251; 0,081] 0,3183

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MMD = monthly migraine days, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-308: FOCUS – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MMD – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	85	92	-		
MW (SD)	13,84 (5,88)	13,20 (6,00)	14,14 (5,79)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,07 (4,88)	-2,70 (5,14)	-4,61 (5,39)	-1,74 [-3,417; -0,067] 0,0393	-3,60 [-5,276; -1,930] < 0,0001	-1,86 [-3,524; -0,198] 0,0237
LS MW (SE)	-0,51 (0,65)	-2,25 (0,63)	-4,11 (0,64)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,788; 0,764	-3,488; -1,019	-5,362; -2,867	-0,32 [-0,628; -0,019] 0,0372	**-0,68 [-0,989; -0,378]** < 0,0001	-0,36 [-0,658; -0,063] 0,0174
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,93 (3,87)	-3,68 (4,26)	-4,49 (4,32)	-2,82 [-4,496; -1,146] 0,0002	-3,54 [-5,215; -1,869] < 0,0001	-0,72 [-2,385; 0,941] 0,5661
LS MW (SE)	-0,38 (0,65)	-3,20 (0,63)	-3,93 (0,64)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,659; 0,893	-4,438; -1,969	-5,173; -2,678	**-0,67 [-0,983; -0,361]** < 0,0001	**-0,86 [-1,172; -0,551]** < 0,0001	-0,19 [-0,483; 0,108] 0,2126

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat, MMD = monthly migraine days, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es bestand ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + BSC in Bezug auf die Verringerung der MMD in Monat 3 und über 12 Wochen (Tabelle 4-307). Das KI des Hedges' g lag für beide Dosierungen außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,55; 95 %-KI [-0,720; -0,380]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,67; 95 %-KI [-0,839; -0,499]; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,77; 95 %-KI [-0,941; -0,596]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,84; 95 %-KI [-1,012; -0,667]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied. (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,13; 95 %-KI [-0,297; 0,035]; p = 0,1213; 12 Wochen: Hedges' g = -0,08; 95 %-KI [-0,251; 0,081]).

mITTc

Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und in Bezug auf die Verringerung der MMD in Monat 3 und über 12 Wochen (Tabelle 4-308). Das KI des Hedges' g lag bei der monatlichen Dosierung in Monat 3 außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,68; 95 %-KI [-0,989; -0,378]), woraus sich ein klinisch relevanter Effekt ableiten lässt.
Über den gesamten 12-wöchigen Behandlungszeitraum lag für beide Dosierungsintervalle ein klinisch relevanter Behandlungseffekt vor (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,67; 95 %-KI [-0,983; -0,361]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,86; 95 %-KI [-1,172; -0,551]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.42 FOCUS – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – RCT

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

Tabelle 4-309: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Die Definition eines Migränetages findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.41. Für die Erfassung des Endpunktes „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD" wurden die Patienten als Responder gewertet, die eine ≥ 50 %ige Reduktion der MMD zeigten. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-310: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD" 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-311: FOCUS – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	279 (100) 43 (15) 236 (85)	275 (> 99) 100 (36) 175 (63)	283 (100) 112 (40) 171 (60)	**RR**		
				2,36 [1,720; 3,237] < 0,0001	**2,57 [1,883; 3,502] < 0,0001**	1,09 [0,880; 1,346] 0,4350
				OR		
				3,14 [2,087; 4,713] < 0,0001	**3,59 [2,402; 5,379] < 0,0001**	1,15 [0,814; 1,614] 0,4345
				ARR		
				0,21 [0,139; 0,280] < 0,0001	**0,24 [0,171; 0,313] < 0,0001**	0,03 [-0,048; 0,113] 0,4344
Über 12 Wochen						
n (%) Ja (%) Nein (%)	279 (100) 26 (9) 253 (91)	275 (> 99) 98 (36) 177 (64)	283 (100) 101 (36) 182 (64)	**RR**		
				3,82 [2,566; 5,699] < 0,0001	**3,83 [2,572; 5,702] < 0,0001**	1,00 [0,801; 1,252] 0,9896
				OR		
				5,39 [3,357; 8,647] < 0,001	**5,40 [3,371; 8,651] < 0,0001**	1,00 [0,709; 1,417] 0,9896
				ARR		
				0,26 [0,197; 0,329] < 0,0001	**0,26 [0,198; 0,329] < 0,0001**	0,00 [-0,079; 0,080] 0,9896

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-312: FOCUS – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	83 (100) 14 (17) 69 (83)	85 (99) 30 (35) 55 (64)	92 (100) 36 (39) 56 (61)	**RR**		
				2,09 [1,198; 3,655] 0,0095	**2,32 [1,350; 3,986] 0,0023**	1,11 [0,755; 1,628] 0,5989
				OR		
				2,69 [1,300; 5,560] 0,0076	**3,17 [1,556; 6,450] 0,0015**	1,18 [0,640; 2,171] 0,5981
				ARR		
				0,18 [0,055; 0,314] 0,0053	**0,22 [0,094; 0,351] 0,0007**	0,04 [-0,104; 0,181] 0,5974
Über 12 Wochen						
n (%) Ja (%) Nein (%)	83 (100) 8 (10) 75 (90)	85 (99) 33 (39) 52 (61)	92 (100) 30 (33) 62 (67)	**RR**		
				4,03 [1,979; 8,199] 0,0001	**3,38 [1,645; 6,959] 0,0009**	0,84 [0,565; 1,249] 0,3890
				OR		
				5,95 [2,544; 13,913] < 0,0001	**4,54 [1,940; 10,607] 0,0005**	0,76 [0,412; 1,413] 0,3887
				ARR		
				0,29 [0,170; 0,413] < 0,0001	**0,23 [0,115; 0,345] 0,0001**	-0,06 [-0,203; 0,079] 0,3880

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, KI = Konfidenzintervall, MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es zeigte sich eine 2,36-mal bzw. 2,57-mal sowie eine 3,82-mal bzw. 3,83-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in Monat 3 sowie über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + BSC: RR = 2,36; 95 %-KI [1,720; 3,237]; p < 0,0001; mtl. vs. P + BSC: RR = 2,57; 95 %-KI [1,883; 3,502]; p < 0,0001; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: RR = 3,82; 95 %-KI [2,566; 5,699]; p < 0,0001; mtl. vs. P + BSC: RR = 3,83; 95 %-KI [2,572; 5,702]; p < 0,0001) (Tabelle 4-311). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,09; 95 %-KI [0,880; 1,346]; p = 0,4350; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: RR = 1,00; 95 %-KI [0,801; 1,252]; p =0,9896).

mITTc

Es zeigte sich eine 2,09-mal bzw. 2,32-mal sowie eine 4,03-mal bzw. 3,38-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in Monat 3 sowie über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + BSC: RR = 2,09; 95 %-KI [1,198; 3,655]; p = 0,0095; mtl. vs. P + BSC: RR = 2,32; 95 %-KI [1,350; 3,986]; p = 0,0023; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: RR = 4,03; 95 %-KI [1,979; 8,199]; p = 0,0001; mtl. vs. P + BSC: RR = 3,38; 95 %-KI [1,645; 6,959]; p = 0,0009) (Tabelle 4-312). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,11; 95 %-KI [0,755; 1,628]; p = 0,5989; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: RR = 0,84; 95 %-KI [0,565; 1,249]; p = 0,3890).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.43FOCUS – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-313: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst [7]. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Schwere auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-314: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-315: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	279	275	283	-		
MW (SD)	14,47 (6,21)	14,01 (5,93)	14,30 (6,02)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,35 (4,88)	-4,05 (5,06)	-4,69 (5,20)	-2,78 [-3,639; -1,922] < 0,0001	-3,32 [-4,169; -2,466] < 0,0001	-0,54 [-1,395; 0,320] 0,2190
LS MW (SE)	-0,86 (0,38)	-3,64 (0,38)	-4,18 (0,38)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,597; -0,122	-4,389; -2,891	-4,918; -3,437	**-0,54 [-0,713; -0,374]** < 0,0001	**-0,66 [-0,833; -0,493]** < 0,0001	-0,12 [-0,291; 0,041] 0,1406
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,25 (3,98)	-4,35 (4,23)	-4,76 (4,60)	-3,14 [-3,857; -2,414] < 0,0001	-3,48 [-4,196; -2,765] < 0,0001	-0,35 [-1,066; 0,375] 0,3472
LS MW (SE)	-0,73 (0,34)	-3,86 (0,34)	-4,21 (0,34)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,390; -0,067	-4,536; -3,192	-4,874; -3,544	**-0,75 [-0,927; -0,582]** < 0,0001	**-0,82 [-0,988; -0,644]** < 0,0001	-0,09 [-0,259; 0,073] 0,2731

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, ITT = intention-to-treat, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-316: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	85	92	-		
MW (SD)	14,26 (5,88)	13,20 (5,99)	14,67 (6,30)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,48 (4,92)	-2,55 (4,68)	-4,68 (5,30)	-1,20 [-2,851; 0,444] 0,2004	-3,19 [-4,829; -1,546] < 0,0001	-1,98 [-3,618; -0,350] 0,0123
LS MW (SE)	-1,20 (0,64)	-2,40 (0,62)	-4,38 (0,62)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,447; 0,056	-3,608; -1,190	-5,605; -3,161	-0,22 [-0,525; 0,081] 0,1517	**-0,62 [-0,926; -0,318]** 0,0001	-0,42 [-0,721; -0,125] 0,0054
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,17 (3,89)	-3,56 (3,76)	-4,49 (4,41)	-2,47 [-4,120; -0,826] 0,0013	-3,30 [-4,938; -1,655] < 0,0001	-0,82 [-2,457; 0,810] 0,4642
LS MW (SE)	-0,88 (0,64)	-3,35 (0,62)	-4,17 (0,62)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,127; 0,375	-4,558; -2,140	-5,394; -2,951	**-0,62 [-0,932; -0,312]** 0,0001	**-0,79 [-1,101; -0,484]** < 0,0001	-0,23 [-0,521; 0,071] 0,1356

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied bei der Verringerung von Kopfschmerzen jeglicher Schwere zwischen Placebo + BSC und beiden Dosierungen von Fremanezumab (Tabelle 4-315). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,54; 95 %-KI [-0,713; -0,374]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,66; 95 %-KI [-0,833; -0,493]; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,75; 95 %-KI [-0,927; -0,582]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,82; 95 %-KI [-0,988; -0,644]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,12; 95 %-KI [-0,291; 0,041]; p = 0,1406; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,09; 95 %-KI [-0,259; 0,073]; p = 0,2731).

mITTc

Es zeigte sich in der mITTc ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied bei der Verringerung von Kopfschmerzen jeglicher Schwere zwischen Placebo + BSC und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab in Monat 3 (Tabelle 4-316). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,62; 95 %-KI [-0,926; -0,318]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied in Monat 3.
Über die gesamte 12-wöchige Behandlungsdauer zeigte sich für beide Dosierungen von Fremanezumab eine klinisch relevante Verringerung der Kopfschmerzen jeglicher Schwere (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,62; 95 %-KI [-0,932; -0,312]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,79; 95 %-KI [-1,101; -0,484]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied über 12 Wochen (Hedges' g = -0,23; 95 %-KI [-0,521; 0,071]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.44FOCUS – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-317: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst [7]. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Schwere auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-318: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-319: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	279	275	283	-		
MW (SD)	115,71 (96,31)	107,85 (85,31)	113,13 (88,96)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-11,05 (61,04)	-28,98 (54,24)	-34,33 (59,14)	-19,78 [-29,629; -9,929] < 0,0001	-23,76 [-33,537; -13,990] < 0,0001	-3,98 [-13,826; 5,857] 0,4271
LS MW (SE)	-3,92 (4,26)	-23,70 (4,33)	-27,68 (4,28)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-12,288; 4,448	-32,193; -15,205	-36,085; -19,281	-0,31 [-0,478; -0,143] 0,0003	**-0,39 [-0,554; -0,220]** < 0,0001	-0,09 [-0,260; 0,072] 0,2661
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-11,80 (52,94)	-31,24 (46,64)	-36,92 (49,03)	-21,07 [-29,249; -12,897] < 0,0001	-25,26 [-33,372; -17,148] < 0,0001	-4,19 [-12,355; 3,981] 0,3147
LS MW (SE)	-4,01 (3,78)	-25,08 (3,84)	-29,27 (3,80)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-11,435; 3,416	-32,622; -17,543	-36,736; -21,803	**-0,39 [-0,558; -0,221]** < 0,0001	**-0,49 [-0,660; -0,325]** < 0,0001	-0,12 [-0,285; 0,048] 0,1619

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-320: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen **Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere** – **mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	85	92	-		
MW (SD)	119,38 (104,02)	89,47 (61,58)	116,03 (85,03)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-5,35 (60,33)	-22,60 (41,36)	-34,93 (54,93)	-20,52 [-38,767; -2,279] 0,0228	-30,12 [-48,210; -12,026] 0,0003	-9,60 [-27,630; 8,440] 0,4255
LS MW (SE)	1,57 (7,08)	-18,95 (6,82)	-28,55 (6,90)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-12,306; 15,451	-32,314; -5,587	-42,064; -15,027	-0,33 [-0,637; -0,028] 0,0323	**-0,51 [-0,813; -0,210]** 0,0009	-0,25 [-0,547; 0,045] 0,0964
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-5,24 (49,79)	-27,21 (37,41)	-34,39 (48,28)	-25,43 [-43,676; -7,188] 0,0031	-29,83 [-47,925; -11,742] 0,0003	-4,40 [-22,436; 13,633] 0,8350
LS MW (SE)	2,05 (7,08)	-23,38 (6,82)	-27,79 (6,90)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-11,832; 15,926	-36,748; -10,021	-41,305; -14,267	-0,50 [-0,805; -0,190] 0,0015	**-0,59 [-0,896; -0,289]** 0,0001	-0,16 [-0,460; 0,131] 0,2744

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-319). Die durchschnittliche monatliche Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere war unter Fremanezumab signifikant verringert. Das KI des Hedges' g lag in Monat 3 für die monatliche Dosierung außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,39; 95 %-KI [-0,554; -0,220]).
Über 12 Wochen lag für beide Dosierungen ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied vor (12 Wochen: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,39; 95 %-KI [-0,558; -0,221]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,49; 95 %-KI [-0,660; -0,325]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand erneut kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,09; 95 %-KI [-0,260; 0,072]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,12; 95 %-KI [-0,285; 0,048]).

mITTc

Es zeigte sich in der mITTc ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-320). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,51; 95 %-KI [-0,813; -0,210]; 12 Wochen: mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,59; 95 %-KI [-0,896; -0,289]). Es bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen beiden Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,25; 95 %-KI [-0,547; 0,045]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,16; 95 %-KI [-0,460; 0,131]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.45FOCUS – MHD – RCT

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

Tabelle 4-321: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der MHD"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-322: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MDH“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-323: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MDH – **ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MHD – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	279	275	283	-		
MW (SD)	12,78 (5,92)	12,42 (5,84)	12,68 (5,82)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,12 (4,77)	-3,92 (4,79)	-4,37 (5,24)	-2,84 [-3,674; -2,001] < 0,0001	-3,23 [-4,060; -2,400] < 0,0001	-0,39 [-1,228; 0,443] 0,3567
LS MW (SE)	-0,72 (0,37)	-3,56 (0,37)	-3,95 (0,37)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,438; -0,003	-4,286; -2,830	-4,671; -3,231	**-0,59 [-0,755; -0,415]** < 0,0001	**-0,65 [-0,817; -0,477]** < 0,0001	-0,09 [-0,255; 0,077] 0,2958
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-1,05 (3,81)	-4,26 (4,13)	-4,68 (4,56)	-3,21 [-3,909; -2,506] < 0,0001	-3,55 [-4,250; -2,857] < 0,0001	-0,35 [-1,047; 0,355] 0,3330
LS MW (SE)	-0,64 (0,33)	-3,85 (0,33)	-4,19 (0,33)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,282; 0,003	-4,499; -3,196	-4,839; -3,548	**-0,81 [-0,981; -0,635]** < 0,0001	**-0,86 [-1,034; -0,688]** < 0,0001	-0,09 [-0,261; 0,071] 0,2626

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-324: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MHD – **mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MHD – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	85	92	-		
MW (SD)	12,54 (5,74)	12,16 (6,13)	12,68 (6,22)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,24 (4,42)	-2,46 (4,69)	-4,14 (5,23)	-1,28 [-2,871; 0,302] 0,1393	-2,83 [-4,412; -1,239] 0,0001	-1,54 [-3,118; 0,035] 0,0570
LS MW (SE)	-0,96 (0,62)	-2,25 (0,60)	-3,79 (0,60)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-2,171; 0,249	-3,416; -1,075	-4,970; -2,604	-0,27 [-0,570; 0,037] 0,0857	**-0,59 [-0,897; -0,290]** 0,0001	-0,34 [-0,633; -0,039] 0,0266
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,90 (3,61)	-3,44 (3,97)	-4,22 (4,20)	-2,59 [-4,181; -1,009] 0,0004	-3,21 [-4,801; -1,628] < 0,0001	-0,62 [-2,196; 0,957] 0,6270
LS MW (SE)	-0,60 (0,62)	-3,20 (0,60)	-3,82 (0,60)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,813; 0,607	-4,369; -2,027	-5,000; -2,635	**-0,67 [-0,977; -0,355]** < 0,0001	**-0,84 [-1,151; -0,531]** < 0,0001	-0,19 [-0,485; 0,106] 0,2081

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mITTc = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es bestand ein signifikanter und klinisch bedeutsamer Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + BSC in Bezug auf die Verringerung der MHD (Tabelle 4-323). Das KI des Hedges' g lag für beide Dosierungen von Fremanezumab außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,59; 95 %-KI [-0,755; -0,415]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,65; 95 %-KI [-0,817; -0,477]; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,81; 95 %-KI [-0,981; -0,635]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,86; 95 %-KI [-1,034; -0,688]). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,09; 95 %-KI [-0,255; 0,077]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,09; 95 %-KI [-0,261; 0,071]).

mITTc

Es bestand ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + BSC in Bezug auf die Verringerung der MHD (Tabelle 4-324). Das KI des Hedges' g lag in Monat 3 für die monatliche Dosierung und über 12 Wochen für beide Dosierungen von Fremanezumab außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,27; 95 %-KI [-0,570; 0,037]; mtl. vs. P + BSC: -0,59; 95 %-KI [-0,897; -0,290]; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,67; 95 %-KI [-0,977; -0,355]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,84; 95 %-KI [-1,151; -0,531]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.46FOCUS – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – RCT

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

Tabelle 4-325: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes " Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Die Definition eines Tages mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.44. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-326: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD" 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD" wird somit als „niedrig" eingestuft.

Tabelle 4-327: FOCUS – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	279	276	283	-		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	279 (100) 48 (17) 231 (83)	274 (> 99) 108 (39) 166 (60)	283 (100) 125 (44) 158 (56)	**RR**		
				2,29 **[1,703; 3,081]** **< 0,0001**	**2,57** **[1,923; 3,427]** **< 0,0001**	1,12 [0,920; 1,364] 0,2566
				OR		
				3,13 **[2,111; 4,644]** **< 0,0001**	**3,81** **[2,579; 5,621]** **< 0,0001**	1,22 [0,868; 1,704] 0,2557
				ARR		
				0,22 **[0,149; 0,295]** **< 0,0001**	**0,27** **[0,197; 0,343]** **< 0,0001**	0,05 [-0,034; 0,129] 0,2555
Über 12 Wochen						
n (%) Ja (%) Nein (%)	279 (100) 29 (10) 250 (90)	274 (> 99) 112 (41) 162 (59)	283 (100) 119 (42) 164 (58)	**RR**		
				3,93 **[2,709; 5,709]** **< 0,0001**	**4,05** **[2,792; 5,861]** **< 0,0001**	1,03 [0,844; 1,253] 0,7787
				OR		
				5,96 **[3,786; 9,382]** **< 0,0001**	**6,26** **[3,984; 9,821]** **< 0,0001**	1,05 [0,749; 1,470] 0,7787
				ARR		
				0,30 **[0,236; 0,373]** **< 0,0001**	**0,32** **[0,249; 0,384]** **< 0,0001**	0,01 [-0,070; 0,094] 0,7787

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-328: FOCUS – Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit **≥ 50 % Reduktion der MHD** – **mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,72 [1,032; 2,876] 0,0374	**2,28 [1,417; 3,676] 0,0007**	1,32 [0,923; 1,900] 0,1275
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	83 (100) 17 (20) 66 (80)	85 (99) 30 (35) 55 (65)	92 (100) 43 (47) 49 (53)	**2,12 [1,058; 4,240] 0,0342**	**3,41 [1,739; 6,673] 0,0004**	1,61 [0,879; 2,945] 0,1232
				ARR		
				0,15 [0,014; 0,282] 0,0298	**0,26 [0,129; 0,396] 0,0001**	0,11 [-0,029; 0,258] 0,1191
Über 12 Wochen						
				RR		
				3,42 [1,812; 6,445] 0,0001	**3,16 [1,670; 5,971] 0,0004**	0,92 [0,642; 1,330] 0,6701
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	83 (100) 10 (12) 73 (88)	85 (99) 35 (41) 50 (59)	92 (100) 35 (38) 57 (62)	**5,11 [2,320; 11,254] 0,0001**	**4,48 [2,048; 9,813] 0,0002**	0,88 [0,480; 1,603] 0,6702
				ARR		
				0,29 [0,165; 0,417] < 0,0001	**0,26 [0,139; 0,381] < 0,0001**	-0,03 [-0,176; 0,113] 0,6702

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es erreichten signifikant mehr Patienten in der ITT unter Fremanezumab-Gabe und unabhängig von der Dosierung eine Reduktion um ≥ 50 % der MHD (Tabelle 4-327).
Es zeigte sich eine 2,29-mal bzw. 2,57-mal sowie eine 3,93-mal bzw. 4,05-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MHD unter Fremanezumab in Monat 3 sowie über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + BSC: RR = 2,29; 95 %-KI [1,703; 3,081]; p < 0,0001; mtl. vs. P + BSC: RR = 2,57; 95 %-KI [1,923; 3,427]; p < 0,0001; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: RR = 3,93; 95 %-KI [2,709; 5,709]; p < 0,0001; mtl. vs. P + BSC: RR = 4,05; 95 %-KI [2,792; 5,861]; p < 0,0001). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch bedeutsamer Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,12; 95 %-KI [0,920; 1,364]; p = 0,2566; 12 Wochen: RR = 1,03; 95 %-KI [0,844; 1,253]; p = 0,7787).

mITTc

Es erreichten signifikant mehr Patienten in der mITTc unter Fremanezumab und unabhängig von der Dosierung eine Reduktion um ≥ 50 % der MHD (Tabelle 4-328).
Es zeigte sich eine 1,72-mal bzw. 2,28-mal sowie eine 3,42-mal bzw. 3,16-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MHD unter Fremanezumab in Monat 3 sowie über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + BSC: RR = 1,72; 95 %-KI [1,032; 2,876]; p = 0,0374; mtl. vs. P + BSC: RR = 2,28; 95 %-KI [1,417; 3,676]; p = 0,0007; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: RR = 3,42; 95 %-KI [1,812; 6,445]; p = 0,0001; mtl. vs. P + BSC: RR = 3,16; 95 %-KI [1,670; 5,971]; p = 0,0004). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,32; 95 %-KI [0,923; 1,900]; p = 0,1275; 12 Wochen: RR = 0,92; 95 %-KI [0,642; 1,330]; p = 0,6701).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.47 FOCUS – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-329: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuchs ab Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8) erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 75 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 48 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt

Studie	Operationalisierung
	vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-330: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen

monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-331: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	279	274	283	-		
MW (SD)	65,83 (70,08)	59,20 (54,74)	64,31 (65,20)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-6,63 (52,27)	-18,24 (47,46)	-20,30 (47,03)	-13,32 [-21,559; -5,080] 0,0016	-13,96 [-22,123; -5,798] 0,0008	-0,64 [-8,873; 7,591] 0,8786
LS MW (SE)	-1,57 (3,45)	-14,89 (3,50)	-15,53 (3,46)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-8,335; 5,193	-21,764; -8,017	-22,316; -8,748	-0,23 [-0,400; -0,065] 0,0064	-0,27 [-0,441; -0,109] 0,0012	-0,04 [-0,210; 0,123] 0,6082
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-8,39 (41,77)	-21,42 (40,49)	-24,48 (39,46)	-13,90 [-20,288; -7,510] < 0,0001	-14,83 [-21,159; -8,502] < 0,0001	-0,93 [-7,314; 5,452] 0,7747
LS MW (SE)	-2,47 (2,90)	-16,37 (2,95)	-17,30 (2,92)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-8,168; 3,223	-22,157; -10,585	-23,026; -11,579	-0,32 [-0,485; -0,149] 0,0002	**-0,40 [-0,563; -0,229]** < 0,0001	-0,08 [-0,243; 0,090] 0,3661

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-332: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen **Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	85	92	-		
MW (SD)	72,22 (86,75)	52,66 (50,69)	65,32 (69,05)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,41 (59,37)	-15,85 (35,04)	-19,08 (45,09)	-18,14 [-33,260; -3,012] 0,0137	-19,21 [-34,280; -4,148] 0,0079	-1,08 [-16,038; 13,882] 0,9844
LS MW (SE)	9,37 (5,87)	-8,77 (5,65)	-9,85 (5,71)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-2,132; 20,869	-19,837; 2,303	-21,037; 1,347	-0,32 [-0,621; -0,012] 0,0417	-0,36 [-0,654; -0,056] 0,0200	-0,08 [-0,374; 0,216] 0,5985
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-3,42 (42,71)	-20,43 (32,35)	-21,80 (40,41)	-20,15 [-35,277; -5,029] 0,0051	-19,35 [-34,415; -4,283] 0,0074	0,80 [-14,156; 15,764] 0,9913
LS MW (SE)	6,93 (5,87)	-13,22 (5,65)	-12,41 (5,71)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-4,566; 18,435	-24,289; -2,148	-23,606; -1,223	-0,45 [-0,754; -0,141] 0,0042	-0,44 [-0,741; -0,140] 0,0040	-0,04 [-0,332; 0,258] 0,8052

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, mITTc = modified intention-to-treat c, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab bei der Verringerung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen (Tabelle 4-331). Das KI des Hedges' g lag jedoch nur für eine monatliche Dosierung von Fremanezumab über einen 12-wöchigen Behandlungszeitraum außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (12 Wochen: mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,40; 95 %-KI [-0,563; -0,229]) und damit im klinisch relevanten Bereich. Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,04; 95 %-KI [-0,210; 0,123]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,08; 95 %-KI [-0,243; 0,090]).

mITTc

Auch in der mITTc war der Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab signifikant. Die Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen wurden signifikant reduziert (Tabelle 4-332). Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,32; 95 %-KI [-0,621; -0,012]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,36; 95 %-KI [-0,654; -0,056]; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,45; 95 %-KI [-0,754; -0,141]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,44; 95 %-KI [-0,741; -0,140]) und damit nicht im klinisch relevanten Bereich. Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,08; 95 %-KI [-0,374; 0,216]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,04; 95 %-KI [-0,332; 0,258]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.48 FOCUS – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-333: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wie Photophobie, Phonophobie, Übelkeit oder Erbrechen (Auftreten während Kopfschmerzen) wurden anhand des elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-334: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-335: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	279	275	283	-		
MW (SD)	6,46 (6,01)	6,61 (5,85)	6,57 (5,94)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,66 (4,50)	-2,47 (4,62)	-2,83 (4,56)	-1,78 [-2,470; -1,089] < 0,0001	-2,19 [-2,880; -1,509] < 0,0001	-0,41 [-1,105; 0,276] 0,2386
LS MW (SE)	-0,50 (0,30)	-2,28 (0,30)	-2,70 (0,30)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,090; 0,087	-2,878; -1,685	-3,287; -2,106	**-0,40 [-0,566; -0,230]** < 0,0001	**-0,48 [-0,648; -0,313]** < 0,0001	-0,08 [-0,245; 0,087] 0,3535
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,72 (3,79)	-2,69 (3,82)	-2,79 (4,02)	-1,92 [-2,482; -1,358] < 0,0001	-2,07 [-2,632; -1,516] < 0,0001	-0,15 [-0,716; 0,408] 0,5904
LS MW (SE)	-0,52 (0,26)	-2,44 (0,27)	-2,59 (0,26)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,033; 0,001	-2,960; -1,913	-3,110; -2,071	**-0,52 [-0,687; -0,349]** < 0,0001	**-0,53 [-0,696; -0,360]** < 0,0001	-0,02 [-0,189; 0,142] 0,7816

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-336: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	85	92	-		
MW (SD)	6,48 (4,93)	6,76 (5,95)	7,06 (6,06)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,65 (4,18)	-2,15 (5,36)	-3,00 (4,68)	-1,46 [-2,891; -0,027] 0,0447	-2,37 [-3,802; -0,941] 0,0003	-0,91 [-2,335; 0,511] 0,2901
LS MW (SE)	-0,70 (0,56)	-2,16 (0,54)	-3,07 (0,54)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,791; 0,385	-3,216; -1,109	-4,139; -2,010	-0,31 [-0,615; -0,006] 0,0457	**-0,53 [-0,828; -0,224]** 0,0006	-0,17 [-0,464; 0,127] 0,2631
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,43 (3,35)	-2,71 (4,39)	-2,97 (4,17)	-2,24 [-3,670; -0,805] 0,0007	-2,50 [-3,927; -1,066] 0,0001	-0,26 [-1,683; 1,164] 0,9043
LS MW (SE)	-0,47 (0,56)	-2,71 (0,54)	-2,97 (0,54)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,561; 0,615	-3,764; -1,657	-4,034; -1,906	**-0,58 [-0,889; -0,271]** 0,0002	**-0,66 [-0,970; -0,360]** < 0,0001	-0,06 [-0,355; 0,234] 0,6875

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-335). Das KI des Hedges' g lag für alle Dosierungen und Zeitpunkte außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit im sicher klinisch relevanten Bereich. (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,40; 95 %-KI [-0,566; -0,230]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,48; [-0,648; -0,313]; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,52; 95 %-KI [-0,687; -0,349]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,53; 95 %-KI [-0,696; -0,360]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch bedeutsamer Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,52; 95 %-KI [-0,687; -0,349]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,53; 95 %-KI [-0,696; -0,360]).

mITTc

In Monat 3 zeigte sich in der mITTc ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-336). Das KI des Hedges' g lag jedoch nur für die monatliche Dosierung von Fremanezumab außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,31; 95 %-KI [-0,615; -0,006]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,53; 95 %-KI [-0,828; -0,224]) und damit im klinisch relevanten Bereich.
Über 12 Wochen zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen zugunsten von Fremanezumab in beiden Dosierungen (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,58; 95 %-KI [-0,889; -0,271]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,66; 95 %-KI [-0,970; -0,360]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,17; 95 %-KI [-0,464; 0,127]; p = 0,2631; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,06; 95 %-KI [-0,355; 0,234]; p = 0,6875).

Tabelle 4-337: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Photophobie oder Phonophobie – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	279	275	283	-		
MW (SD)	9,85 (7,71)	9,39 (6,83)	9,27 (6,83)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,69 (4,57)	-2,69 (5,10)	-3,44 (5,23)	-2,05 [-2,877; -1,226] < 0,0001	-2,76 [-3,583; -1,945] < 0,0001	-0,71 [-1,537; 0,113] 0,0905
LS MW (SE)	-0,22 (0,35)	-2,27 (0,36)	-2,98 (0,36)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-0,914; 0,478	-2,975; -1,564	-3,680; -2,284	**-0,41 [-0,580; -0,244]** < 0,0001	**-0,56 [-0,726; -0,389]** < 0,0001	-0,14 [-0,311; 0,022] 0,0883
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,84 (3,89)	-3,03 (4,31)	-3,53 (4,24)	-2,20 [-2,874; -1,531] < 0,0001	-2,70 [-3,366; -2,033] < 0,0001	-0,50 [-1,168; 0,174] 0,1464
LS MW (SE)	-0,31 (0,31)	-2,51 (0,31)	-3,01 (0,31)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-0,919; 0,297	-3,130; -1,896	-3,622; -2,399	**-0,53 [-0,704; -0,365]** < 0,0001	**-0,66 [-0,832; -0,493]** < 0,0001	-0,12 [-0,283; 0,049] 0,1661

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, ITT = intention-to-treat, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-338: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photo- oder Phonophobie – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Photophobie oder Phonophobie – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	85	92	-		
MW (SD)	9,82 (7,27)	8,58 (6,24)	9,98 (7,01)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	0,37 (4,69)	-2,44 (5,01)	-4,34 (5,28)	-3,02 [-4,613; -1,428] < 0,0001	-4,58 [-6,166; -2,991] < 0,0001	-1,56 [-3,138; 0,022] 0,0543
LS MW (SE)	1,27 (0,62)	-1,75 (0,60)	-3,31 (0,61)	**Hedges' g**		
95 %-KI	0,056; 2,487	-2,923; -0,575	-4,494; -2,120	**-0,58 [-0,885; -0,267]** 0,0003	**-0,94 [-1,249; -0,623]** < 0,0001	**-0,37 [-0,665; -0,070]** 0,0155
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	0,19 (3,96)	-3,09 (4,03)	-4,11 (4,42)	-3,49 [-5,087; -1,902] < 0,0001	-4,22 [-5,811; -2,635] < 0,0001	-0,73 [-2,309; 0,852] 0,5265
LS MW (SE)	1,11 (0,62)	-2,38 (0,60)	-3,11 (0,61)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-0,102; 2,329	-3,555; -1,208	-4,297; -1,922	**-0,82 [-1,132; -0,502]** < 0,0001	**-1,02 [-1,333; -0,702]** < 0,0001	-0,24 [-0,536; 0,056] 0,1124

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es zeigte sich in der ITT eine signifikante Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie (Tabelle 4-337). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und der Unterschied war demnach klinisch relevant (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,41; 95 %-KI [-0,580; -0,244]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,56; 95 %-KI [-0,726; -0,389]; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,53; 95 %-KI [-0,704; -0,365]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,66; 95 %-KI [-0,832; -0,493]). Es bestand kein klinisch bedeutsamer Behandlungsunterschied zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,14; 95 %-KI [-0,311; 0,022]; Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,12; 95 %-KI [-0,283; 0,049]).

mITTc

Es zeigte sich in der mITTc eine signifikante Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie (Tabelle 4-338). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und der Unterschied war demnach klinisch relevant (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,58; 95 %-KI [-0,885; -0,267]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,94; 95 %-KI [-1,249; -0,623]; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,82; 95 %-KI [-1,132; -0,502]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -1,02; 95 %-KI [-1,333; -0,702]). Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.49 FOCUS – MAHMD – RCT

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

Tabelle 4-339: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der MAHMD"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Die Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen wurde anhand des Kopfschmerztagebuches erfasst. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-340: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-341: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MAHMD **– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAHMD – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	279	275	283	-		
MW (SD)	12,29 (6,27)	12,80 (6,23)	12,15 (5,95)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,06 (4,63)	-3,89 (5,02)	-4,03 (5,00)	-2,70 [-3,506; -1,889] < 0,0001	-3,02 [-3,824; -2,220] < 0,0001	-0,32 [-1,132; 0,484] 0,4309
LS MW (SE)	-0,66 (0,35)	-3,36 (0,36)	-3,68 (0,35)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,348; 0,028	-4,055; -2,660	-4,373; -2,991	**-0,59 [-0,755; -0,415]** < 0,0001	**-0,62 [-0,785; -0,446]** < 0,0001	-0,03 [-0,194; 0,138] 0,7387
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,99 (3,77)	-4,23 (4,19)	-4,28 (4,38)	-3,04 [-3,712; -2,370] < 0,0001	-3,32 [-3,985; -2,654] < 0,0001	-0,28 [-0,949; 0,392] 0,4154
LS MW (SE)	-0,55 (0,31)	-3,59 (0,32)	-3,87 (0,31)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,164; 0,057)	-4,214; -2,975	-4,488; -3,259	**-0,81 [-0,987; -0,640]** < 0,0001	**-0,81 [-0,977; -0,633]** < 0,0001	-0,01 [-0,178; 0,154] 0,8878

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MAHMD = monthly acute headache medication days, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-342: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der MAHMD **– mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAHMD – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	85	92	-		
MW (SD)	12,00 (5,55)	12,80 (6,25)	12,29 (6,33)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-1,07 (4,58)	-2,78 (5,42)	-4,03 (5,34)	-1,71 [-3,332; -0,078] 0,0374	-3,05 [-4,670; -1,421] < 0,0001	-1,34 [-2,960; 0,279] 0,1276
LS MW (SE)	-0,75 (0,63)	-2,46 (0,61)	-3,80 (0,62)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,982; 0,482	-3,648; -1,262	-5,003; -2,589	-0,34 [-0,644; -0,034] 0,0292	**-0,59 [-0,893; -0,287]** 0,0001	-0,23 [-0,527; 0,064] 0,1253
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,74 (3,48)	-3,57 (3,94)	-3,98 (4,52)	-2,76 [-4,391; -1,137] 0,0002	-3,32 [-4,941; -1,693] < 0,0001	-0,55 [-2,173; 1,067] 0,7029
LS MW (SE)	-0,44 (0,63)	-3,20 (0,61)	-3,75 (0,62)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,668; 0,796	-4,393; -2,007	-4,960; -2,546	**-0,76 [-1,071; -0,444]** < 0,0001	**-0,79 [-1,103; -0,486]** < 0,0001	-0,10 [-0,391; 0,199] 0,5236

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MAHMD = monthly acute headache medication days, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Eine signifikante und klinisch relevante Verringerung der MAHMD zeigte sich unter beiden Dosierungen von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC (Tabelle 4-341). Betrachtet man die Änderung in Monat 3 oder die gesamten 12 Wochen der Behandlung, zeigten beide Dosierungen eine signifikante und klinisch relevante Verringerung MAHMD (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,59; 95 %-KI [-0,755; -0,415]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,62; 95 %-KI [-0,785; -0,446]; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,81; 95 %-KI [-0,987; -0,640]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,81; 95 %-KI [-0,977; -0,633). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch bedeutsamer Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,03; 95 %-KI [-0,194; 0,138]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,01; 95 %-KI [-0,178; 0,154]).

mITTc

Eine signifikante und klinisch relevante Verringerung der MAHMD zeigte sich unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3 (Hedges' g = -0,59; 95 %-KI [-0,893; -0,287]) (Tabelle 4-342). Betrachtet man die gesamten 12 Wochen der Behandlung, zeigten beide Dosierungen eine signifikante und klinisch relevante Verringerung MAHMD (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,76; 95 %-KI [-1,071; -0,444]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,79; 95 %-KI [-1,103; -0,486]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,23; 95 %-KI [-0,527; 0,064]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,10; 95 %-KI [-0,391; 0,199]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.50 FOCUS – Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-343: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Die Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation (Ergotamine oder Triptane) zur Behandlung von Kopfschmerzen wurde anhand des Kopfschmerztagebuches erfasst. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen: • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-344: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-345: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	279	275	283	-		
MW (SD)	9,19 (6,74)	9,51 (6,82)	8,90 (6,31)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,57 (4,09)	-3,11 (4,66)	-3,36 (4,56)	-2,41 [-3,132; -1,688] < 0,0001	-2,80 [-3,515; -2,082] < 0,0001	-0,39 [-1,110; 0,333] 0,2905
LS MW (SE)	-0,32 (0,31)	-2,73 (0,32)	-3,12 (0,31)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-0,933; 0,289	-3,352; -2,112	-3,734; -2,507	**-0,58 [-0,750; -0,410]** < 0,0001	**-0,64 [-0,813; -0,473]** < 0,0001	-0,05 [-0,219; 0,113] 0,5280
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,53 (3,08)	-3,47 (4,04)	-3,64 (4,03)	-2,74 [-3,323; -2,150] < 0,0001	-3,07 [-3,657; -2,493] < 0,0001	-0,34 [-0,924; 0,248] 0,2584
LS MW (SE)	-0,26 (0,27)	-2,99 (0,28)	-3,33 (0,27)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-0,792; 0,278	-3,536; -2,451	-3,870; -2,794	**-0,82 [-0,992; -0,645]** < 0,0001	**-0,87 [-1,039; -0,693]** < 0,0001	-0,04 [-0,208; 0,124] 0,6170

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-346: FOCUS – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	85	92	-		
MW (SD)	8,88 (6,49)	9,83 (6,73)	8,92 (6,50)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,51 (3,88)	-1,70 (4,41)	-3,51 (4,61)	-1,12 [-2,490; 0,249] 0,1335	-2,99 [-4,358; -1,626] < 0,0001	-1,87 [-3,234; -0,508] 0,0037
LS MW (SE)	-0,28 (0,53)	-1,40 (0,51)	-3,28 (0,52)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,324; 0,758	-2,409; -0,399	-4,297; -2,253	-0,28 [-0,589; 0,019] 0,0662	**-0,70 [-1,004; -0,392]** < 0,0001	-0,40 [-0,697; -0,101] 0,0086
Änderung über 12 Wochen						
				LS MD		
MW (SD)	-0,37 (2,80)	-2,65 (3,78)	-3,47 (3,79)	-2,19 [-3,561; -0,822] 0,0005	-3,13 [-4,495; -1,763] < 0,0001	-0,94 [-2,301; 0,425] 0,2404
LS MW (SE)	-0,12 (0,53)	-2,32 (0,51)	-3,25 (0,52)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,166; 0,917	-3,321; -1,311	-4,275; -2,231	**-0,68 [-0,992; -0,370]** < 0,0001	**-0,92 [-1,232; -0,607]** < 0,0001	-0,22 [-0,511; 0,080] 0,1529

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Eine signifikante und klinisch relevante Verringerung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat zeigte sich unter beiden Dosierungen von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC (Tabelle 4-345). Betrachtet man die Veränderung in Monat 3 und die gesamten 12 Wochen der Behandlung gegenüber Placebo + BSC, zeigten beide Dosierungen eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,58; 95 %-KI [-0,750; -0,410]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,64; 95 %-KI [-0,813; -0,473]; 12 Wochen: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,82; 95 %-KI [-0,992; -0,645]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,87; 95 %-KI [-1,039; -0,693]). Es bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,05; 95 %-KI [-0,219; 0,113]; 12 Wochen: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,04; 95 %-KI [-0,208; 0,124]).

mITTc

Eine signifikante und klinisch relevante Verringerung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat zeigte sich unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3 (Hedges' g = -0,70; 95 %-KI [-1,004; -0,392]) (Tabelle 4-346). Betrachtet man die gesamten 12 Wochen der Behandlung, zeigten beide Dosierungen eine signifikante und klinisch relevante Verringerung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,68; 95 %-KI [-0,992; -0,370]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,92; 95 %-KI [-1,232; -0,607]). Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.51FOCUS – HIT-6 – RCT

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

Tabelle 4-347: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im HIT-6"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Der HIT-6 wurde von Kosinski et al. (2003) als Kurzform für die verlässliche Bewertung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen in der klinischen Praxis und in klinischen Studien etabliert [16]. Der Fragebogen misst die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf die sozialen Fähigkeiten, Rollenfunktion, Vitalität, kognitive Funktion und psychische Belastbarkeit und erfasst demnach die subjektive Beurteilung der Kopfschmerzen durch den Patienten [18]. Er bewertet auch den Schweregrad der Kopfschmerzen. Der HIT-6 hat sich als zuverlässiges und valides Instrument zur Beurteilung der Auswirkungen von Kopfschmerzen bei Patienten mit Migräne erwiesen [17; 18]. Inhalt des innerhalb der FOCUS-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: 1. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft sind die Schmerzen stark? 2. Wie oft werden Sie durch Kopfschmerzen in Ihren normalen täglichen Aktivitäten eingeschränkt, z. B. in der Hausarbeit, im Beruf, in der Schule/im Studium oder bei Kontakten und Unternehmungen mit anderen Menschen? 3. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wünschen Sie sich, dass Sie sich hinlegen könnten? 4. Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen zu müde zum Arbeiten oder für Ihre täglichen Aktivitäten? 5. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen gereizt oder hatten alles satt? 6. Wie oft haben Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf die Arbeit oder die täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? Patienten bewerten diese 6 Fragen wie folgt (Gewichtung in Klammern): nie (6), selten (8), manchmal (10), sehr oft (11), immer (13). Der Gesamtscore beträgt 36 (keine Kopfschmerzen) bis 78 (sehr starke Kopfschmerzen) [19]. <u>Erhebungszeitraum:</u> Erfassung des HIT-6 zu den Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/Woche 4 (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-348: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-349: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – ITT (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**279**	**276**	**283**
Baseline			
n (%)	277 (> 99)	275 (> 99)	283 (100)
Monat 3			
n (%)	263 (94)	271 (98)	271 (96)
BSC = Best-Supportive-Care, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, ITT = intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]			

Tabelle 4-350: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6– mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – mITTc (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**83**	**86**	**92**
Baseline			
n (%)	83 (100)	86 (100)	92 (100)
Monat 3			
n (%)	78 (94)	82 (95)	86 (93)
BSC = Best-Supportive-Care, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, mITTc = modified intention-to-treat c, N = Anzahl der Patienten in der mITTc-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]			

Tabelle 4-351: FOCUS – Ergebnisse für „Veränderung im **HIT-6 – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	277	275	283	-		
MW (SD)	64,11 (4,96)	64,24 (4,28)	63,92 (4,47)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-3,03 (6,07)	-5,75 (6,90)	-6,62 (7,18)	-3,0 [-4,06; -1,84] < 0,0001	-3,8 [-4,92; -2,72] < 0,0001	-0,9 [-1,97; 0,24] 0,1255
LS MW (SE)	-2,4 (0,49)	-5,4 (0,50)	-6,2 (0,49)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,38; -1,46	-6,35; -4,40	-7,21; -5,28	**-0,42 [-0,588; -0,251]** < 0,0001	**-0,54 [-0,709; -0,372]** < 0,0001	-0,12 [-0,290; 0,042] 0,1436

BSC = Best-Supportive-Care, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, ITT = intention-to-treat, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-352: FOCUS – Ergebnisse für „Veränderung im **HIT-6 – mITTc- Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	86	92	-		
MW (SD)	65,07 (4,17)	64,22 (4,05)	64,18 (4,16)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-3,16 (6,03)	-5,49 (6,70)	-6,86 (7,14)	-2,68 [-5,441; 0,078] 0,0588	-3,88 [-6,672; -1,084] 0,0035	-1,20 [-3,892; 1,499] 0,5475
LS MW (SE)	-2,55 (1,10)	-5,23 (1,05)	-6,43 (1,10)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-4,717; -0,377	-7,292; -3,166	-8,597; -4,254	-0,36 [-0,668; -0,059] 0,0191	**-0,56 [-0,858; -0,253]** 0,0003	-0,20 [-0,492; 0,098] 0,1905

BSC = Best-Supportive-Care, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Die Rücklaufquote des HIT-6 betrug mindestens 94 % (Tabelle 4-349). Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter und klinisch bedeutsamer Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und beiden Dosierungen von Fremanezumab (Tabelle 4-349). Die Patienten waren unter Fremanezumab-Gabe signifikant weniger durch Kopfschmerzen in ihren täglichen Aktivitäten beeinträchtigt. Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,42; 95 %-KI [-0,588; -0,251]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,54; 95 %-KI [-0,709; -0,372]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,12; 95 %-KI [-0,290; 0,042]).

mITTc

Die Rücklaufquote betrug mindestens 93 % (Tabelle 4-350). Es zeigte sich in der mITTc ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-352). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,56; 95 %-KI [-0,858; -0,253]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch bedeutsamer Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,20; 95 %-KI [-0,492; 0,098]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.52 FOCUS – HIT-6-Responder – RCT

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

Tabelle 4-353: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "HIT-6 Responder"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Der HIT-6 wurde von Kosinski et al. (2003) als Kurzform für die verlässliche Bewertung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen in der klinischen Praxis und in klinischen Studien etabliert [16]. Der Fragebogen misst die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf die sozialen Fähigkeiten, Rollenfunktion, Vitalität, kognitive Funktion und psychische Belastbarkeit und erfasst demnach die subjektive Beurteilung der Kopfschmerzen durch den Patienten[18]. Er bewertet auch den Schweregrad der Kopfschmerzen. Der HIT-6 hat sich als zuverlässiges und valides Instrument zur Beurteilung der Auswirkungen von Kopfschmerzen bei Patienten mit Migräne erwiesen [17; 18]. Inhalt des innerhalb der FOCUS-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: 1. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft sind die Schmerzen stark? 2. Wie oft werden Sie durch Kopfschmerzen in Ihren normalen täglichen Aktivitäten eingeschränkt, z. B. in der Hausarbeit, im Beruf, in der Schule/im Studium oder bei Kontakten und Unternehmungen mit anderen Menschen? 3. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wünschen Sie sich, dass Sie sich hinlegen könnten? 4. Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen zu müde zum Arbeiten oder für Ihre täglichen Aktivitäten? 5. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen gereizt oder hatten alles satt? 6. Wie oft haben Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf die Arbeit oder die täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? Patienten bewerten diese 6 Fragen wie folgt (Gewichtung in Klammern): nie (6), selten (8), manchmal (10), sehr oft (11), immer (13). Der Gesamtscore beträgt 36 (keine Kopfschmerzen) bis 78 (sehr starke Kopfschmerzen) [19]. <u>Responsekriterium (klinische Relevanz):</u> Aufgrund der Studie von Smelt (2014), nach der eine pro Patient individuell bewertete Veränderung um 2,5 Punkte als klinisch relevant bezeichnet werden kann, wurde als konservativer Ansatz ein Responderkriterium von fünf Punkten gewählt. Eine Verbesserung von ≥ 5 Punkte wird demnach als klinisch relevant angesehen [19]. <u>Erhebungszeitraum:</u> Erfassung des HIT-6 zu den Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/Woche 4 (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-354: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HIT-6 Responder“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HIT-6 Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „HIT-6 Responder“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-355: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – ITT (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**279**	**276**	**283**
Baseline			
n (%)	277 (> 99)	275 (> 99)	283 (100)
Monat 3			
n (%)	263 (94)	271 (98)	271 (96)
BSC = Best-Supportive-Care, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]			

Tabelle 4-356: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**HIT-6– mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – mITTc (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**83**	**86**	**92**
Baseline			
n (%)	83 (100)	86 (100)	92 (100)
Monat 3			
n (%)	78 (94)	82 (95)	86 (93)
BSC = Best-Supportive-Care, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTc-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]			

Tabelle 4-357: FOCUS – Ergebnisse für „**HIT-6 Responder – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6-Responder – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,55 [1,248; 1,916] < 0,0001	**2,05 [1,448; 2,902] < 0,0001**	1,10 [0,930; 1,294] 0,2730
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	277 (> 99) 86 (31) 191 (69)	275 (98) 132 (48) 143 (52)	283 (100) 149 (53) 134 (47)	**2,05 [1,448; 2,902] < 0,0001**	**2,47 [1,748; 3,488] < 0,0001**	1,20 [0,864; 1,679 0,2722
				ARR		
				0,17 [0,089; 0,250] < 0,0001	**0,22 [0,136; 0,296] < 0,0001**	0,05 [-0,036; 0,129] 0,2720

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-358: FOCUS – Ergebnisse für „**HIT-6 Responder – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 Responder – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,68 [1,109; 2,541] 0,0144	**1,96 [1,322; 2,910] 0,0008**	1,17 [0,871; 1,568] 0,2993
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	83 (100) 23 (28) 60 (72)	86 (100) 40 (47) 46 (53)	92 (100) 50 (54) 42 (46)	**2,27 [1,195; 4,305] 0,0122**	**3,11 [1,651; 5,842] 0,0004**	1,37 [0,759; 2,469] 0,2965
				ARR		
				0,19 [0,045; 0,331] 0,0099	**0,27 [0,126; 0,406] 0,0002**	0,08 [-0,068; 0,225] 0,2946

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Die Compliance der Patienten bzgl. der Eintragungen in den HIT-6-Fragebogen lag in der ITT bei mindestens 94 % (Tabelle 4-355). Es erreichten signifikant mehr Patienten unter Fremanezumab und unabhängig von der Dosierung eine klinisch relevante Reduktion der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung (Tabelle 4-357).

Es zeigte sich eine 1,55-mal bzw. 2,05-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung unter Fremanezumab zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + BSC: RR = 1,55; 95 %-KI [1,248; 1,916]; p < 0,0001; mtl. vs. P + BSC: RR = 2,05; 95 %-KI [1,448; 2,902]; p < 0,0001). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,10; 95 %-KI [0,930; 1,294]; p = 0,2730).

mITTc

Die Compliance der Patienten bzgl. der Eintragungen in den HIT-6-Fragebogen lag in der mITTc bei mindestens 93 % (Tabelle 4-356). Es erreichten signifikant mehr Patienten unter Fremanezumab und unabhängig von der Dosierung eine klinisch relevante Verbesserung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung (Tabelle 4-358).

Es zeigte sich eine 1,68-mal bzw. 1,96-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung unter Fremanezumab zu erreichen (Monat 3: vj. vs. P + BSC: RR = 1,68; 95 %-KI [1,109; 2,541]; p = 0,0144; mtl. vs. P + BSC: RR = 1,96; 95 %-KI [1,322; 2,910]; p = 0,0008). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: RR = 1,17; 95 %-KI [0,871; 1,568]; p = 0,2993).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.53 FOCUS – MIDAS – RCT

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

Tabelle 4-359: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im MIDAS"

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>FOCUS</td><td>
Beim MIDAS handelt es sich um einen Fragebogen mit 5 Items, bei dem die kopfschmerzbedingte Behinderung anhand der Tage beurteilt wird an denen der Patient in den vorangegangenen 3 Monaten Aktivitäten in 3 Domänen (Arbeit, Haushaltsarbeiten, Freizeit) nicht durchführen konnte. Er spiegelt demnach eine eher objektive Beurteilung der Kopfschmerzen wider [18]. Anhand des Gesamtscores der 5 Fragen aus Teil 1 wird die Behinderung eingestuft: ein Score von 0 – 5 entspricht Grad I (keine oder geringe Behinderung), ein Score von 6 – 10 entspricht Grad II (leichte Behinderung), ein Score von 11 – 20 entspricht Grad III (mittelschwere Behinderung) und ein Score ≥ 20 entspricht Grad IV (schwere Behinderung). Der MIDAS hat sich bei Migräne als verlässlich und aussagekräftig erwiesen und erbringt bei Migränefällen deutlich höhere Scores als bei Menschen ohne Migräne [41; 42].
Inhalt des innerhalb der FOCUS-Studie verwendeten deutschen Fragebogens:
Der Patient wurde aufgefordert alle Kopfschmerzattacken der letzten 3 Monate zu bewerten. Konnten Aktivitäten in den letzten 3 Monaten nicht ausgeführt werden, wurde eine „0“ eingetragen.
Teil 1
1. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit oder zur Schule gegangen?
2. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule wegen Ihrer Kopfschmerzen um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 1 angegeben haben, nicht dazu.)
3. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Arbeiten im Haushalt verrichten (wie Hausarbeit, Reparaturen im Haus, Einkaufen, sich um Kinder und Verwandte kümmern)?
4. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt wegen Ihrer Kopfschmerzen um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 3 angegeben haben, nicht dazu.)
5. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten teilnehmen?
Die Summe der Tage aus den Fragen 1 – 5 wurde gebildet.
Gesamtscore aus Frage 1 – 5:
<table>
<tr><th>MIDAS Grad</th><th>Definition</th><th>MIDAS Wert</th></tr>
<tr><td>I</td><td>Geringe oder keine Beeinträchtigung</td><td>0 – 5</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Leichte Beeinträchtigung</td><td>6 – 10</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Mäßige Beeinträchtigung</td><td>11 – 20</td></tr>
<tr><td>IV</td><td>Schwere Beeinträchtigung</td><td>21+</td></tr>
</table>
Zwei zusätzliche Fragen (a. und b.) sammeln Informationen über die Häufigkeit und Intensität der Kopfschmerzen. Diese gehen nicht in den oben genannten Gesamtscore mit ein, geben dem Arzt aber klinisch relevante Informationen. Diese können bei Therapieentscheidungen hilfreich
</td></tr>
</table>

Studie	Operationalisierung
	sein. Teil 2 c. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten hatten Sie Kopfschmerzen? (Falls die Kopfschmerzen länger als einen Tag anhielten, zählen Sie jeden einzelnen Tag.) d. Auf einer Skala von 0 – 10: Wie schmerzhaft waren diese Kopfschmerzen im Durchschnitt? (0 = überhaupt keine Schmerzen und 10 = unerträgliche Schmerzen) Erhebungszeitraum: Erfassung des MIDAS zu den 4 Zeitpunkten: Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/Woche 4 (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-360: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-361: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**MIDAS– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS – ITT (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**279**	**276**	**283**
Baseline			
n (%)	277 (> 99)	275 (> 99)	283 (100)
Monat 3			
n (%)	263 (94)	271 (98)	271 (96)
BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]			

Tabelle 4-362: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**MIDAS – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS – mITTc (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**83**	**86**	**92**
Baseline			
n (%)	83 (100)	86 (100)	92 (100)
Monat 3			
n (%)	78 (94)	82 (95)	86 (93)
BSC = Best-Supportive-Care, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]			

MIDAS (Gesamtscore)

Tabelle 4-363: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS (Gesamtscore) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	277	275	283	-		
MW (SD)	61,27 (57,02)	61,53 (49,12)	62,29 (51,32)			
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	-8,24 (42,64)	-19,67 (43,11)	-25,66 (41,23)	LS MD -11,6 [-18,15; -4,96] 0,0006	-16,6 [-23,10; -10,02] < 0,0001	-5,0 [-11,58; 1,57] 0,1356
LS MW (SE)	-8,9 (2,87)	-20,5 (2,91)	-25,5 (2,88)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-14,57; -3,29	-26,20; -14,76	-31,14; -19,84	-0,27 [-0,434; -0,099] 0,0018	**-0,42 [-0,583; -0,248]** < 0,0001	-0,14 [-0,308; 0,024] 0,0935

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-364: FOCUS – Ergebnisse für **Veränderung im MIDAS (Gesamtscore) – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS (Gesamtscore) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	86	92	-		
MW (SD)	63,67 (52,42)	56,43 (42,55)	63,28 (54,51)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-8,34 (47,61)	-21,52 (39,28)	-23,68 (40,19)	-11,35 [-26,099; 3,391] 0,1662	-6,67 [-21,605; 8,260] 0,5431	4,68 [-9,769; 19,132] 0,7249
LS MW (SE)	-4,59 (5,91)	-15,94 (5,62)	-11,26 (5,91)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-16,239; 7,065	-27,014; -4,867	-22,905; 0,386	-0,30 [-0,604; 0,002] 0,0517	-0,35 [-0,647; -0,049] 0,0225	-0,05 [-0,348; 0,240] 0,7184

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Die Rücklaufquote des MIDAS betrug mindestens 94 % (Tabelle 4-361). Es zeigte sich in der ITT ein Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-363). Die Patienten waren unter monatlicher Fremanezumab-Gabe signifikant weniger durch Kopfschmerzen in ihren täglichen Aktivitäten beeinträchtigt. Das KI des Hedges’ g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: mtl. vs. P + BSC: Hedges’ g = -0,42; 95 %-KI [-0,583; -0,248]) und damit im klinisch relevanten Bereich. Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = -0,14; 95 %-KI [-0,308; 0,024]).

mITTc

Die Rücklaufquote betrug mindestens 93 % (Tabelle 4-362). Es zeigte sich in der mITTc ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und Fremanezumab in beiden Dosierungen (Tabelle 4-364). Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,30; 95 %-KI [-0,604; 0,002]; vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,35; 95 %-KI [-0,647; -0,049]) und damit nicht im klinisch relevanten Bereich. Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,05; 95 %-KI [-0,348; 0,240]).

MIDAS (Grad der Behinderung)

Tabelle 4-365: FOCUS – Ergebnisse für **Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) – ITT-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS (Grad der Behinderung) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	277	275	283	-		
MW (SD)	3,61 (0,80)	3,69 (0,74)	3,68 (0,77)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,32 (0,92)	-0,72 (1,09)	-0,86 (1,19)	-0,4 [-0,60; -0,25] < 0,0001	-0,5 [-0,72; -0,38] < 0,0001	-0,1 [-0,30; 0,05] 0,1507
LS MW (SE)	-0,3 (0,07)	-0,8 (0,07)	-0,9 (0,07)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-0,48; -0,20	-0,90; -0,62	-1,03; -0,75	**-0,39 [-0,561; -0,225]** < 0,0001	**-0,50 [-0,671; -0,335]** < 0,0001	-0,12 [-0,287; 0,045] 0,1522

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, (LS) MW = least square Mittelwert, KI = Konfidenzintervall, MD = Mittelwertdifferenz, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-366: FOCUS – Ergebnisse für **Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung) – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS (Grad der Behinderung) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	86	92	-		
MW (SD)	3,80 (0,56)	3,67 (0,83)	3,72 (0,67)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-0,25 (0,85)	-0,74 (1,13)	-0,74 (1,15)	-0,66 [-1,055; -0,261] 0,0004	-0,66 [-1,059; -0,255] 0,0004	0,00 [-0,388; 0,390] 1,0000
LS MW (SE)	0,01 (0,16)	-0,64 (0,15)	-0,64 (0,16)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-0,300; 0,328	-0,943; -0,345	-0,958; -0,329	-0,49 [-0,793; -0,181] 0,0018	-0,48 [-0,780; -0,178] 0,0018	0,00 [-0,294; 0,294] 1,0000

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Der Grad der Beeinträchtigung wurde anhand der Schweregrade I bis IV erhoben.

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und beiden Dosierungen von Fremanezumab (Tabelle 4-365). Die Patienten unter Fremanezumab-Gabe wiesen einen signifikant geringeren Grad der Beeinträchtigung ihrer täglichen Aktivitäten durch Kopfschmerzen auf. Das KI des Hedges’ g lag jeweils außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges’ g = -0,39; 95 %-KI [-0,561; -0,225]; mtl. vs. P + BSC: Hedges’ g = -0,50; 95 %-KI [-0,671; -0,335]) und damit im klinisch relevanten Bereich. Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = -0,12; 95 %-KI [-0,287; 0,045]).

mITTc

Es zeigte sich in der mITTc ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und Fremanezumab (Tabelle 4-366). Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,49; 95 %-KI [-0,793; -0,181]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,48; 95 %-KI [-0,780; -0,178]) und damit nicht im klinisch relevanten Bereich. Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand wiederum kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,00; 95 %-KI [-0,294; 0,294]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.54 FOCUS – VAS des EQ-5D-5L – RCT

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

Tabelle 4-367: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung der VAS des EQ-5D-5L"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Beim EQ-5D-5L handelt es sich um einen generischen (krankheitsübergreifenden) Fragebogen zum Selbstausfüllen durch den Patienten, mit dem der gesundheitliche Zustand über ein breites Spektrum an gesundheitlichen Problemen und Behandlungen beurteilt werden kann. Im ersten Abschnitt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von 5 Dimensionen beurteilt: Inhalt des innerhalb der FOCUS-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: Der Patient bewertet den aktuellen Gesundheitszustand (von heute) anhand: 1. Beweglichkeit/Mobilität 2. Für sich selbst sorgen 3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten) 4. Schmerzen/körperliche Beschwerden 5. Angst/Niedergeschlagenheit Jeder Dimension wird ein Score von 1 bis 5 zugewiesen: (1) keine, (2) leichte, (3) mittelschwere, (4) schwere und (5) extreme Probleme. Der zweite Abschnitt umfasst eine vertikale visuelle Analogskala (VAS) von 20 cm Länge, deren Score von 0 (schlechteste Gesundheit) bis 100 (beste Gesundheit) reicht [43]. Im vorliegenden Dossier wird nur die VAS des EQ-5D-5L vorgelegt. Erhebungszeitraum: Erfassung des EQ-5D-5L zu den 4 Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten.

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 4-368: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-369: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**EQ-5D-5L VAS – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D-5L VAS – ITT (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**279**	**276**	**283**
Baseline			
n (%)	278 (> 99)	275 (> 99)	283 (100)
Monat 3			
n (%)	263 (94)	271 (98)	271 (96)

BSC = Best-Supportive-Care, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-370: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**EQ-5D-5L VAS – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D-5L VAS – mITTc (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**83**	**86**	**92**
Baseline			
n (%)	83 (100)	86 (100)	92 (100)
Monat 3			
n (%)	79 (95)	82 (95)	87 (95)

BSC = Best-Supportive-Care, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-371: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VAS des EQ-5D-5L – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	278	275	283	-		
MW (SD)	68,91 (21,41)	70,14 (20,03)	70,24 (20,79)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	1,79 (19,01)	3,88 (20,99)	6,41 (19,88)	3,11 [0,275; 5,950] 0,0316	5,37 [2,557; 8,185] 0,0002	2,26 [-0,574; 5,092] 0,1180
LS MW (SE)	1,31 (1,34)	4,42 (1,36)	6,68 (1,35)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-1,313; 3,934	1,754; 7,092	4,041; 9,322	0,10 [-0,062; 0,271] 0,2202	0,24 [0,071; 0,403] 0,0052	0,12 [-0,043; 0,290] 0,1452

BSC = Best-Supportive-Care, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-372: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VAS des EQ-5D-5L – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	86	92	-		
MW (SD)	70,51 (20,37)	72,21 (18,47)	69,43 (20,27)			
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	0,45 (18,13)	3,31 (17,29)	6,79 (19,94)	LS MD 3,92 [-2,461; 10,297] 0,3172	5,23 [-1,215; 11,668] 0,1368	1,31 [-4,933; 7,550] 0,8737
LS MW (SE)	-0,55 (2,54)	3,37 (2,42)	4,68 (2,54)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-5,570; 4,467	-1,399; 8,133	-0,336; 9,686	0,16 [-0,141; 0,463] 0,2968	0,33 [0,032; 0,629] 0,0302	0,19 [-0,109; 0,480] 0,2179

BSC = Best-Supportive-Care, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTc-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Die Rücklaufquote der VAS des EQ-5D-5L betrug mindestens 94 % (Tabelle 4-369). Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und beiden Dosierungen von Fremanezumab (Tabelle 4-371). Das KI des Hedges’ g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges’ g = 0,10; 95 %-KI [-0,062; 0,271]; mtl. vs. P + BSC: Hedges’ g = 0,24; 95 %-KI [0,071; 0,403]) und damit nicht im klinisch relevanten Bereich. Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = 0,12; 95 %-KI [-0,043; 0,290]).

mITTc

Die Rücklaufquote der VAS des EQ-5D-5L betrug mindestens 95 % (Tabelle 4-370). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen beiden Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + BSC in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes. Das KI des Hedges' g lag zudem nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (vj. vs. P + BSC: Hedges' g = 0,16; 95 %-KI [-0,141; 0,463]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = 0,33; 95 %-KI [0,032; 0,629]) (Tabelle 4-372). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,19; 95 %-KI [-0,109; 0,480]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.55FOCUS – WPAI – RCT

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

Tabelle 4-373: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im WPAI"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Mit der generischen (krankheitsübergreifenden) Version V2.1 des WPAI werden die Auswirkungen beurteilt, die die Gesundheit auf die Produktivität am Arbeitsplatz und auf die alltäglichen Tätigkeiten hat. Mit den krankheitsspezifischen Versionen des WPAI können Prüfärzte die Beeinträchtigungen der Produktivität und der Aktivität bei spezifischen Erkrankungen quantifizieren. Zuerst wird der Erwerbsstatus des Befragten ermittelt. Anschließend werden drei offene Fragen zu folgenden Punkten gestellt: (1) durch gesundheitliche Probleme (bzw. die spezifische Erkrankung) bedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz (in Stunden); (2) anderweitig bedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz (in Stunden); (3) tatsächliche Arbeitszeit (in Stunden). Zwei zusätzliche Fragen betreffen die gesundheitliche Beeinträchtigung der Produktivität, und zwar die Produktivität am Arbeitsplatz sowie die Produktivität bei alltäglichen Tätigkeiten außerhalb der Arbeit. Die einzelnen Items des WPAI werden auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 11 (vollständige Beeinträchtigung) eingestuft [20]. Inhalt des innerhalb der FOCUS-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: 1. Arbeiten Sie momentan (bezahlte Arbeit)? Die nächsten Fragen betreffen die letzten sieben Tage: 2. Wie viele Arbeitsstunden haben Sie in den letzten sieben Tagen auf Grund Ihrer gesundheitlichen Probleme versäumt? 3. Wie viele Arbeitsstunden haben Sie in den letzten sieben Tagen aus anderen Gründen (wie z. B. Urlaub, Feiertage, Zeit zur Teilnahme an dieser Studie) versäumt? 4. Wie viele Stunden haben Sie in den letzten sieben Tagen tatsächlich gearbeitet? 5. Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Produktivität bei der Arbeit ausgewirkt? [Bewertung von 0 (keine Auswirkung) bis 10 (Arbeit verhindert)] 6. Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit? [Bewertung von 0 (keine Auswirkung) bis 10 (Arbeit verhindert)] Die Subskalen umfassen: 1. % der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus) 2. % der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus) 3. % der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen 4. % der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen Es wird die Differenz der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 3 dargestellt. <u>Erhebungszeitraum:</u> Die Patienten füllen das WPAI zu den 3 Zeitpunkten Monat 0/ (Tag 0 + 3 Tage), Monat 3 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten.

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 4-374: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im WPAI“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im WPAI“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-375: FOCUS – **Rücklaufquoten** für **„WPAI (Absentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI – ITT (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**279**	**276**	**283**
Baseline			
n* (%)	191 (68)	203 (74)	200 (71)
Monat 3			
n (%)	168 (60)	186 (67)	184 (65)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 60 % unter Fremanezumab, Fremanezumab/Placebo und Placebo + BSC (Tabelle 4-375). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline“), beträgt die Rücklaufquote mindestens 88 % (168 von 191 Patienten).

Tabelle 4-376: FOCUS – **Rücklaufquoten** für **„WPAI (Absentismus) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Absentismus) – mITTc (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**83**	**86**	**92**
Baseline			
n* (%)	60 (72)	61 (71)	67 (73)
Monat 3			
n (%)	44 (53)	50 (58)	58 (63)

* beinhaltet nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Die Rücklaufquote des WPAI – Absentismus innerhalb der mITTc-Population betrug mindestens 53 % (Tabelle 4-376). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte mITTc.

Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline“), beträgt die Rücklaufquote mindestens 73 % (44 von 60 Patienten).

Domäne: Absentismus

Tabelle 4-377: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Absentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Absentismus) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n*	191	203	200	-		
MW (SD)	11,33 (21,04)	13,80 (23,02)	12,60 (21,78)			
Änderung in Monat 3						
MW (SD)	1,05 (22,90)	-3,44 (19,06)	-4,01 (22,94)	LS MD -3,29 [-7,196; 0,622] 0,0992	-4,58 [-8,475; -0,682] 0,0214	-1,29 [-5,161; 2,578] 0,5124
LS MW (SE)	-0,19 (1,89)	-3,48 (1,89)	-4,77 (1,86)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-3,904; 3,527	-7,187; 0,236	-8,428; -1,106	-0,21 [-0,412; -0,016] 0,0346	-0,22 [-0,420; -0,022] 0,0296	-0,03 [-0,222; 0,168] 0,7860

*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-378: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Absentismus) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Absentismus) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n*	60	61	67	-		
MW (SD)	12,75 (22,12)	13,08 (23,85)	14,55 (22,27)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	2,55 (22,91)	-4,12 (18,18)	-3,92 (21,62)	-10,74 [-19,698; -1,781] 0,0143	-6,09 [-15,005; 2,831] 0,2415	4,65 [-3,848; 13,153] 0,3990
LS MW (SE)	3,80 (3,65)	-6,93 (3,46)	-2,28 (3,40)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-3,414; 11,023	-13,788; -0,082	-9,010; 4,445	-0,32 [-0,680; 0,038] 0,0797	-0,29 [-0,639; 0,061] 0,1056	0,01 [-0,337; 0,357] 0,9553

*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Fremanezumab in monatlicher Dosierung, jedoch lag das KI des Hedges’ g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: mtl. vs. P + BSC: Hedges’ g = -0,22; 95 %-KI [-0,420; -0,022]) (Tabelle 4-377). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = -0,03; 95 %-KI [-0,222; 0,168]).

mITTc

Es zeigte sich in der mITTc ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von einer vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab, jedoch lag das KI des Hedges’ g nicht

außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,32; 95 %-KI [-0,680; -0,038]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,29; 95 %-KI [-0,639; 0,061]) (Tabelle 4-378). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,01; 95 %-KI [-0,337; 0,357]).

Domäne: Präsentismus

Tabelle 4-379: FOCUS – **Rücklaufquoten** für **„WPAI (Präsentismus) – ITT-Population"** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – ITT (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**279**	**276**	**283**
Baseline			
n* (%)	187 (67)	196 (71)	195 (69)
Monat 3			
n (%)	161 (58)	183 (66)	180 (64)

*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 58 % unter Fremanezumab, Fremanezumab/Placebo und Placebo + BSC (Tabelle 4-379). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline"), beträgt die Rücklaufquote mindestens 86 % (161 von 187 Patienten).

Tabelle 4-380: FOCUS – **Rücklaufquoten** für **„WPAI (Präsentismus) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – mITTc (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**83**	**86**	**92**
Baseline			
n* (%)	58 (70)	58 (67)	66 (72)
Monat 3			
n (%)	40 (48)	48 (56)	57 (62)

*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Die Rücklaufquote des WPAI – Präsentismus innerhalb der mITTc-Population betrug mindestens 48 % (Tabelle 4-380). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte mITTc. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline“), beträgt die Rücklaufquote mindestens 69 % (40 von 58 Patienten).

Tabelle 4-381: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Präsentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n*	187	196	195	-		
MW (SD)	36,68 (23,64)	39,80 (22,96)	40,10 (21,82)			
Änderung zu Monat 3						
MW (SD)	-4,12 (23,62)	-11,84 (23,66)	-12,97 (24,04)	LS MD		
				-6,54 [-10,779; -2,307] 0,0025	-7,22 [-11,446; -2,998] 0,0008	-0,68 [-4,877; 3,518] 0,7506
LS MW (SE)	-4,48 (2,05)	-11,02 (2,06)	-11,70 (2,02)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-8,504; -0,454	-15,058; -6,985	-15,674; -7,729	-0,33 [-0,528; -0,125] 0,0015	-0,37 [-0,574; -0,169] 0,0003	-0,05 [-0,246; 0,151] 0,6372

*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-382: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Präsentismus) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n*	58	58	66	-		
MW (SD)	38,10 (24,17)	33,79 (23,38)	41,52 (21,14)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,93 (22,24)	-8,97 (21,41)	-15,61 (25,31)	-9,32 [-19,027; 0,386] 0,0627	-10,84 [-20,491; -1,188] 0,0236	-1,52 [-10,786; 7,749] 0,9201
LS MW (SE)	1,81 (3,94)	-7,51 (3,79)	-9,03 (3,65)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-5,988; 9,609	-15,018; -0,003	-16,258; -1,801	-0,27 [-0,641; 0,091] 0,1407	-0,53 [-0,886; -0,168] 0,0040	-0,28 [-0,635; 0,075] 0,1216

*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, mITTc = modified intention-to-treat c, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und beiden Dosierungen von Fremanezumab. Das KI des Hedges’ g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges’ g = -0,33; 95 %-KI [-0,528; -0,125]; mtl. vs. P + BSC: Hedges’ g = -0,37; 95 %-KI [-0,574; -0,169]) (Tabelle 4-381). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = -0,05; 95 %-KI [-0,246; 0,151]).

mITTc

Es zeigte sich in der mITTc ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab. Das KI des Hedges' g lag jedoch außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und ist demnach nicht klinisch relevant (Monat 3: mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,53; 95 %-KI [-0,886; -0,168]) (Tabelle 4-382). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,28; 95 %-KI [-0,635; 0,075]).

Domäne: Gesamteinschränkung

Tabelle 4-383: FOCUS – Rücklaufquoten für „**WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N*	**279**	**276**	**283**
Baseline			
n* (%)	187 (67)	196 (71)	195 (69)
Monat 3			
n (%)	161 (58)	183 (66)	180 (64)

*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTc-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug mindestens 58 % unter Fremanezumab, Fremanezumab/Placebo und Placebo + BSC (Tabelle 4-383). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline"), beträgt die Rücklaufquote mindestens 86 % (161 von 187 Patienten).

Tabelle 4-384: FOCUS – Rücklaufquoten für „**WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTc (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**83**	**86**	**92**
Baseline			
n* (%)	58 (70)	58 (67)	66 (72)
Monat 3			
n (%)	40 (48)	48 (56)	57 (62)

*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Die Rücklaufquote des WPAI – Gesamteinschränkung innerhalb der mITTc-Population betrug mindestens 48 % (Tabelle 4-384). Diese Rücklaufquote bezieht sich auf die gesamte ITT. Bezogen auf die Patienten, die tatsächlich in einem Arbeitsverhältnis stehen (entspricht „n zu Baseline“), beträgt die Rücklaufquote mindestens 69 % (40 von 58 Patienten).

Tabelle 4-385: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n*	187	196	195	-		
MW (SD)	41,03 (26,14)	44,69 (25,44)	44,90 (24,43)			
Änderung zu Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-4,45 (26,66)	-12,74 (25,00)	-14,67 (26,83)	-7,01 [-11,755; -2,273] 0,0038	-8,50 [-13,224; -3,770] 0,0004	-1,48 [-6,180; 3,215] 0,5355
LS MW (SE)	-4,29 (2,29)	-11,31 (2,30)	-12,79 (2,26)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-8,800; 0,211	-15,826; -6,791	-17,237; -8,346	-0,32 [-0,523; -0,120] 0,0018	-0,38 [-0,585; -0,180] 0,0002	-0,07 [-0,273; 0,124] 0,4615

*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-386: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n*	58	58	66	-		
MW (SD)	42,45 (25,79)	37,89 (26,05)	47,34 (24,58)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-2,36 (23,44)	-9,75 (23,57)	-17,49 (29,48)	-11,67 [-22,535; -0,811] 0,0320	-12,14 [-22,963; -1,316] 0,0238	-0,47 [-10,875; 9,943] 0,9938
LS MW (SE)	3,51 (4,41)	-8,16 (4,25)	-8,63 (4,09)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-5,222; 12,249	-16,572; 0,253	-16,724; -0,528	-0,31 [-0,679; 0,054] 0,0946	**-0,56 [-0,920; -0,201]** 0,0023	-0,29 [-0,641; 0,068] 0,1137

*berücksichtigt nur Patienten in einem Arbeitsverhältnis zu Baseline

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und beiden Dosierungen von Fremanezumab in Bezug auf die Gesamteinschränkung der Arbeit. Das KI des Hedges' g lag jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,32; [-0,523; -0,120]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,38; [-0,585; -0,180]) (Tabelle 4-385). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,07; [-0,273; 0,124]).

mITTc

Es zeigte sich in der mITTc ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und der monatlichen Dosierung von Fremanezumab. Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit im klinisch relevanten Bereich (mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = -0,56; 95 %-KI [-0,920; -0,201]) (Tabelle 4-386). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,29; 95 %-KI [-0,641; 0,068]).

Domäne: Aktivitätseinschränkung

Tabelle 4-387: FOCUS – **Rücklaufquoten** für **„WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT-Population"** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung) – ITT (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**279**	**276**	**283**
Baseline			
n (%)	278 (> 99)	275 (> 99)	283 (100)
Monat 3			
n (%)	263 (94)	271 (98)	271 (96)

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Die Rücklaufquote des WPAI – Aktivitätseinschränkung innerhalb der ITT-Population betrug mindestens 94 % (Tabelle 4-387).

Tabelle 4-388: FOCUS – **Rücklaufquoten** für **„WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTc (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**83**	**86**	**92**
Baseline			
n (%)	83 (100)	86 (100)	92 (100)
Monat 3			
n (%)	78 (94)	82 (95)	86 (93)
BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]			

Die Rücklaufquote des WPAI – Aktivitätseinschränkung innerhalb der mITTc-Population betrug mindestens 94 % (Tabelle 4-388).

Tabelle 4-389: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	278	275	283	-		
MW (SD)	46,19 (23,53)	46,36 (23,30)	45,27 (23,17)			
Änderung zu Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-5,29 (25,17)	-13,45 (26,40)	-15,55 (26,09)	-8,59 [-12,489; -4,693] < 0,0001	-10,59 [-14,453; -6,720] < 0,0001	-2,00 [-5,884; 1,893] 0,3141
LS MW (SE)	-4,20 (1,84)	-12,79 (1,87)	-14,78 (1,85)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-7,814; -0,583	-16,451; -9,128	-18,414; -11,156	-0,32 [-0,484; -0,149] 0,0002	**-0,40 [-0,567; -0,233]** < 0,0001	-0,08 [-0,246; 0,086] 0,3465

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-390: FOCUS – Ergebnisse für „Veränderung im **WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung) – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	86	92	-		
MW (SD)	49,16 (21,37)	40,93 (24,38)	47,07 (22,07)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	-4,34 (29,06)	-9,77 (27,35)	-18,80 (25,41)	-12,04 [-20,822; -3,257] 0,0040	-13,19 [-22,003; -4,381] 0,0015	-1,15 [-9,676; 7,371] 0,9454
LS MW (SE)	2,68 (3,47)	-9,36 (3,33)	-10,51 (3,47)	**Hedges' g**		
95 %-KI	-4,158; 9,523	-15,927; -2,788	-17,358; -3,662	-0,19 [-0,494; 0,111] 0,2140	**-0,53 [-0,831; -0,227]** 0,0006	**-0,34 [-0,637; -0,045] 0,0240**

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab (Tabelle 4-389). Das KI des Hedges' g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: Hedges' g = -0,40; 95 %-KI [-0,567; -0,233]). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,08; 95 %-KI [-0,246; 0,086]).

mITTc

Es zeigte sich in der mITTc ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und beiden Dosierungen von Fremanezumab (Tabelle 4-390). Das KI des Hedges' g lag für die monatliche Dosierung außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: Hedges' g = -0,53; 95 %-KI [-0,831; -0,227]). Es bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = -0,34; 95 %-KI [-0,637; -0,045]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.56 FOCUS – MSQoL – RCT

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

Tabelle 4-391: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im MSQoL"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Das MSQoL Questionnaire Version 2.1 ist ein 14-teiliger Fragebogen, der die Auswirkungen von Migräne und einer Migränebehandlung in Bezug auf die Lebensqualität eines Patienten in den letzten 4 Wochen untersucht. Es ist ein zuverlässiges und valides Instrument in der Beurteilung der Lebensqualität bei CM und EM [43]. Der MSQoL misst anhand von: • Domäne „Einschränkung der Rollenfunktion" 7 Items: Inwieweit ist die Ausübung normaler Aktivitäten durch Migräne eingeschränkt? • Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion" 4 Items: Inwieweit verhindert die Migräne einen normalen Grad an Aktivitäten? • Domäne „emotionale Funktion" 3 Items: Was sind die emotionalen Auswirkungen von Migräne? Inhalt des innerhalb der FOCUS-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: Der Patient bewertet alle Migräneanfälle in den letzten 4 Wochen mit (1) nie, (2) selten, (3) manchmal, (4) ziemlich oft, (5) meistens, (6) immer. 1. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihr Verhalten gegenüber Ihrer Familie, Freunden und anderen, die Ihnen nahestehen, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 2. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Freizeitbeschäftigungen, wie etwa Lesen oder körperliche Betätigung, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 3. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne Schwierigkeiten, Ihre Arbeit zu tun oder Ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 4. Wie oft hat Migräne Sie in den letzten 4 Wochen davon abgehalten, bei der Arbeit oder zu Hause so viel zu schaffen wie sonst? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 5. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf Ihre Arbeit oder täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 6. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne zu müde zur Arbeit oder für die täglichen Aktivitäten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 7. Wie oft haben Sie sich in den letzten 4 Wochen wegen Migräne weniger tatkräftig gefühlt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 8. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen von der Arbeit fernbleiben oder tägliche Aktivitäten absagen, weil Sie Migräne hatten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 9. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen, wenn Sie Migräne hatten, Hilfe benötigt bei der Bewältigung von Routineaufgaben wie alltäglichen Hausarbeiten, bei der Erledigung von Dingen, die getan werden mussten, beim Einkaufen oder sich um andere kümmern? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 10. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen die Arbeit oder tägliche Aktivitäten unterbrechen, um etwas gegen Migränesymptome zu tun? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 11. Wie oft konnten Sie in den letzten 4 Wochen nicht an Aktivitäten mit anderen Menschen wie Festen oder Essen mit Freunden teilnehmen, weil Sie Migräne hatten?

Studie	Operationalisierung
	(Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 12. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer Migräne frustriert oder hatten alles satt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 13. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen das Gefühl, dass Sie anderen wegen Ihrer Migräne eine Last sind? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 14. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen Angst, andere wegen Ihrer Migräne zu enttäuschen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) Die Scores werden umgewandelt und normiert und liegen im Bereich von 0 bis 100, wobei höhere Scores für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen. Erhebungszeitraum: Die Patienten füllen den MSQoL zu den 4 Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/Woche 4 (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage) aus. Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-392: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-393: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL – ITT (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**279**	**276**	**283**
Baseline			
n (%)	277 (> 99)	275 (> 99)	283 (100)
Monat 3			
n (%)	263 (94)	271 (98)	271 (96)
BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]			

Tabelle 4-394: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL – mITTc (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**83**	**86**	**92**
Baseline			
n (%)	83 (100)	86 (100)	92 (100)
Monat 3			
n (%)	78 (94)	82 (95)	86 (93)
BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]			

Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion

Tabelle 4-395: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	277	275	283	-		
MW (SD)	47,74 (18,84)	47,58 (17,38)	49,21 (17,10)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	8,78 (17,01)	17,28 (20,53)	18,41 (19,25)	8,7 [5,68; 11,79] < 0,0001	10,3 [7,30; 13,37] < 0,0001	1,6 [-1,45; 4,65] 0,3046
LS MW (SE)	6,9 (1,36)	15,6 (1,38)	17,2 (1,37)	**Hedges' g**		
95 %-KI	4,21; 9,55	12,91; 18,33	14,54; 19,90	**0,45 [0,282; 0,620]** < 0,0001	**0,53 [0,362; 0,699]** < 0,0001	0,06 [-0,109; 0,223] 0,4998

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-396: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	86	92	-		
MW (SD)	45,13 (18,12)	48,74 (16,16)	48,45 (16,47)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	8,50 (16,78)	16,94 (18,96)	19,94 (20,18)	10,48 [3,533; 17,419] 0,0012	12,79 [5,767; 19,817] 0,0001	2,32 [-4,506; 9,138] 0,7056
LS MW (SE)	5,17 (2,69)	15,65 (2,56)	17,97 (2,69)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-0,091; 10,440	10,630; 20,671	12,704; 23,229	0,47 [0,163; 0,775] 0,0027	**0,61 [0,307; 0,915]** 0,0001	0,15 [-0,142; 0,447] 0,3103

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Der MSQoL „Einschränkung der Rollenfunktion“ drückt den Grad aus, inwieweit normale Aktivitäten durch die Erkrankung eingeschränkt werden (Tabelle 4-395). Es bestand ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen beiden Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + BSC. Das KI des Hedges’ g lag jeweils außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P: Hedges’ g = 0,45; 95 %-KI [0,282; 0,620]; mtl. vs. P + BSC: Hedges’ g = 0,53; 95 %-KI [0,362; 0,699]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = 0,06; 95 %-KI [-0,109; 0,223]).

mITTc

Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + BSC. Für die monatliche Dosierung, lag das KI des Hedges' g zudem außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2], der Unterschied war demnach klinisch relevant (Monat 3: mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = 0,61; 95 %-KI [0,307; 0,915]) (Tabelle 4-396). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,15; 95 %-KI [-0,142; 0,447]).

Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion

Tabelle 4-397: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT-Population"** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	277	275	283	-		
MW (SD)	63,86 (20,91)	63,91 (19,31)	64,82 (19,88)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	7,32 (17,52)	12,58 (17,99)	14,65 (18,24)	5,2 [2,36; 8,01] 0,0003	7,8 [5,01; 10,61] < 0,0001	2,6 [-0,20; 5,44] 0,0682
LS MW (SE)	6,1 (1,25)	11,3 (1,27)	13,9 (1,25)	**Hedges' g**		
95 %-KI	3,61; 8,52	8,76; 13,74	11,41; 16,33	0,30 [0,129; 0,464] 0,0005	**0,41 [0,242; 0,577]** < 0,0001	0,11 [-0,052; 0,280] 0,1787

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-398: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	86	92	-		
MW (SD)	58,92 (22,46)	65,23 (18,13)	63,04 (19,27)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	5,72 (18,22)	12,97 (16,69)	16,09 (20,08)	9,38 [2,875; 15,876] 0,0021	10,88 [4,320; 17,442] 0,0003	1,51 [-4,870; 7,880] 0,8448
LS MW (SE)	2,38 (2,50)	11,75 (2,39)	13,26 (2,49)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-2,516; 7,273	7,077; 16,431	8,372; 18,147	0,41 [0,109; 0,718] 0,0079	**0,54 [0,235; 0,839]** 0,0005	0,17 [-0,127; 0,462] 0,2643

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Der MSQoL „Verhinderung der Rollenfunktion“ drückt den Grad aus, inwieweit normale Aktivitäten durch die Erkrankung verhindert werden (Tabelle 4-397). Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + BSC. Das KI des Hedges’ g lag jedoch nur für die monatliche Dosierung außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: mtl. vs. P + BSC: Hedges’ g = 0,41; 95 %-KI [0,242; 0,577]). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = 0,11; 95 %-KI [-0,052; 0,280]).

mITTc

Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen einer vierteljährlichen Fremanezumab-Dosierung und Placebo + BSC, jedoch lag das KI des Hedges' g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = 0,41; 95 %-KI [0,109; 0,718]). Für die monatliche Dosierung von Fremanezumab gegenüber Placebo + BSC ergab sich ein klinisch relevanter Unterschied (mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = 0,54; 95 %-KI [0,235; 0,839]) (Tabelle 4-398). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,17; 95 %-KI [-0,127; 0,462]; p = 0,2643).

Domäne: Emotionale Verfassung

Tabelle 4-399: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT-Population"** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
Baseline						
n	277	275	283	-		
MW (SD)	61,30 (24,45)	58,57 (24,78)	63,20 (23,12)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	6,52 (21,64)	16,19 (24,39)	16,21 (22,91)	13,4 [10,16; 16,68] < 0,0001	11,9 [8,66; 15,13] < 0,0001	-1,5 [-4,78; 1,73] 0,3586
LS MW (SE)	4,0 (1,54)	12,9 (1,56)	14,8 (1,54)	**Hedges' g**		
95 %-KI	1,02; 7,05	9,80; 15,92	11,82; 17,87	**0,42 [0,251; 0,588]** < 0,0001	**0,43 [0,267; 0,602]** < 0,0001	0,00 [-0,165; 0,167] 0,9947

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-400: FOCUS – Ergebnisse für **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	-		
Baseline						
n	83	86	92	-		
MW (SD)	58,71 (23,38)	60,93 (23,19)	60,29 (25,68)			
Änderung in Monat 3						
				LS MD		
MW (SD)	7,87 (24,04)	15,81 (25,30)	16,88 (26,06)	11,10 [2,954; 19,237] 0,0040	9,56 [1,328; 17,796] 0,0178	-1,53 [-9,530; 6,464] 0,8947
LS MW (SE)	3,55 (3,16)	14,65 (3,01)	13,11 (3,15)	**Hedges’ g**		
95 %-KI	-2,636; 9,736	8,754; 20,536	6,942; 19,282	0,32 [0,017; 0,624] 0,0387	0,36 [0,058; 0,656] 0,0193	0,04 [-0,253; 0,335] 0,7822

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, MD = Mittelwertdifferenz, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Die Rücklaufquote des MSQoL innerhalb der ITT-Population betrug mindestens 94 % (Tabelle 4-393). Es bestand ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + BSC. Das KI des Hedges’ g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges’ g = 0,42; 95 %-KI [0,251; 0,588]; mtl. vs. P + BSC: Hedges’ g = 0,43; 95 %-KI [0,267; 0,602]) (Tabelle 4-393). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges’ g = 0,00; 95 %-KI [-0,165; 0,167]).

mITTc

Die Rücklaufquote des MSQoL innerhalb der mITTc-Population betrug mindestens 93 % (Tabelle 4-394). Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen und Placebo + BSC, jedoch lag das KI des Hedges' g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] und damit nicht im klinisch relevanten Bereich (Monat 3: vj. vs. P + BSC: Hedges' g = 0,32; 95 %-KI [0,017; 0,624]; mtl. vs. P + BSC: Hedges' g = 0,36; 95 %-KI [0,058; 0,656]) (Tabelle 4-400). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (Monat 3: vj. vs. mtl.: Hedges' g = 0,04; 95 %-KI [-0,253; 0,335]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.57 FOCUS – MSQoL-Responder – RCT

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

Tabelle 4-401: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "MSQoL-Responder"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Das MSQoL Questionnaire Version 2.1 ist ein 14-teiliger Fragebogen, der die Auswirkungen von Migräne und einer Migränebehandlung in Bezug auf die Lebensqualität eines Patienten in den letzten 4 Wochen untersucht. Es ist ein zuverlässiges und valides Instrument in der Beurteilung der Lebensqualität bei CM und EM [43]. Der MSQoL misst anhand von: • Domäne „Einschränkung der Rollenfunktion" 7 Items: Inwieweit ist die Ausübung normaler Aktivitäten durch Migräne eingeschränkt? • Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion" 4 Items: Inwieweit verhindert die Migräne einen normalen Grad an Aktivitäten? • Domäne „emotionale Funktion" 3 Items: Was sind die emotionalen Auswirkungen von Migräne? Inhalt des innerhalb der FOCUS-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: Der Patient bewertet alle Migräneanfälle in den letzten 4 Wochen mit (1) nie, (2) selten, (3) manchmal, (4) ziemlich oft, (5) meistens, (6) immer. 1. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihr Verhalten gegenüber Ihrer Familie, Freunden und anderen, die Ihnen nahestehen, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 2. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Freizeitbeschäftigungen, wie etwa Lesen oder körperliche Betätigung, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 3. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne Schwierigkeiten, Ihre Arbeit zu tun oder Ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 4. Wie oft hat Migräne Sie in den letzten 4 Wochen davon abgehalten, bei der Arbeit oder zu Hause so viel zu schaffen wie sonst? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 5. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf Ihre Arbeit oder täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 6. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne zu müde zur Arbeit oder für die täglichen Aktivitäten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 7. Wie oft haben Sie sich in den letzten 4 Wochen wegen Migräne weniger tatkräftig gefühlt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 8. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen von der Arbeit fernbleiben oder tägliche Aktivitäten absagen, weil Sie Migräne hatten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 9. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen, wenn Sie Migräne hatten, Hilfe benötigt bei der Bewältigung von Routineaufgaben wie alltäglichen Hausarbeiten, bei der Erledigung von Dingen, die getan werden mussten, beim Einkaufen oder sich um andere kümmern? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 10. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen die Arbeit oder tägliche Aktivitäten unterbrechen, um etwas gegen Migränesymptome zu tun? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 11. Wie oft konnten Sie in den letzten 4 Wochen nicht an Aktivitäten mit anderen Menschen wie Festen oder Essen mit Freunden teilnehmen, weil Sie Migräne hatten?

Studie	Operationalisierung
	(Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 12. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer Migräne frustriert oder hatten alles satt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 13. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen das Gefühl, dass Sie anderen wegen Ihrer Migräne eine Last sind? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 14. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen Angst, andere wegen Ihrer Migräne zu enttäuschen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) Die Scores werden umgewandelt und normiert und liegen im Bereich von 0 bis 100, wobei höhere Scores für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen. Eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität ist bei einer Verbesserung des Gesamtscores von Cole et al. (2009) [21] für die einzelnen Domänen wie folgt zu sehen: • Domäne „Einschränkung der Rollenfunktion“: ≥ 5,0 Punkten • Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“: ≥ 5,0 bis 7,9 Punkten • Domäne „emotionale Funktion“: ≥ 8,0 bis 10,6 Punkten Die Analysen wurden post hoc durchgeführt. Erhebungszeitraum: Die Patienten füllen den MSQoL zu den 4 Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/Woche 4 (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage) aus. Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-402: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MSQoL-Responder“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MSQoL-Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-403: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL – ITT (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**279**	**276**	**283**
Baseline			
n (%)	277 (> 99)	275 (> 99)	283 (100)
Monat 3			
n (%)	263 (94)	271 (98)	271 (96)

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es zeigte sich eine Rücklaufquote für den MSQoL von mindestens 94 % (Tabelle 4-403).

Tabelle 4-404: FOCUS – **Rücklaufquoten** für „**MSQoL – mITTc-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL – mITTc (Rücklaufquote)			
FOCUS	**Behandlungsgruppen**		
	P + BSC	**Fremanezumab**	
		vj.	**mtl.**
N	**83**	**86**	**92**
Baseline			
n (%)	83 (100)	86 (100)	92 (100)
Monat 3			
n (%)	78 (94)	82 (95)	86 (93)

BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Die Rücklaufquote des MSQoL innerhalb der mITTc betrug mindestens 93 % (Tabelle 4-404).

Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion

Tabelle 4-405: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß 95 %-KI p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	277 (> 99) 159 (57) 118 (43)	275 (> 99) 195 (71) 80 (29)	283 (100) 210 (74) 73 (26)	**RR**		
				1,24 **[1,088; 1,402]** **0,0011**	**1,29** **[1,144; 1,461]** **< 0,0001**	1,05 [0,945; 1,159] 0,3831
				OR		
				1,81 **[1,271; 2,574]** **0,0010**	**2,13** **[1,494; 3,052]** **< 0,0001**	1,18 [0,813; 1,713] 0,3837
				ARR		
				0,14 **[0,056; 0,214]** **0,0009**	**0,17** **[0,091; 0,245]** **< 0,0001**	0,03 [-0,041; 0,107] 0,3829

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-406: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Einschränkung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,25 [0,971; 1,609] 0,0829	**1,35 [1,065; 1,720] 0,0134**	1,08 [0,888; 1,319] 0,4331
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	83 (100) 44 (53) 39 (47)	86 (100) 57 (66) 29 (34)	92 (100) 66 (72) 26 (28)	1,74 [0,936; 3,242] 0,0798	**2,25 [1,203; 4,207] 0,0111**	1,29 [0,683; 2,442] 0,4313
				ARR		
				0,13 [-0,014; 0,279] 0,0762	**0,19 [0,046; 0,329] 0,0094**	0,05 [-0,081; 0,190] 0,4308

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und beiden Dosierungen von Fremanezumab (Tabelle 4-405). Es zeigte sich eine 1,24-mal bzw. 1,29-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Verbesserung der Verhinderung der Rollenfunktion unter Fremanezumab in Monat 3 zu erreichen (≥ 5 Punkte: vj. vs. P + BSC: RR = 1,24; 95 %-KI [1,088; 1,402]; p = 0,0011; mtl. vs. P + BSC: RR = 1,29; 95 %-KI [1,144; 1,461]; p < 0,0001). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (≥ 5 Punkte: vj. vs. mtl.: RR = 1,05; 95 %-KI [0,945; 1,159]; p = 0,3837).

mITTc

Es zeigte sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Fremanezumab in monatlicher Dosierung (mtl. vs. P + BSC: RR = 1,35; 95 %-KI [1,065; 1,720]; p = 0,0134) (Tabelle 4-406).

Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion

Tabelle 4-407: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,20 [1,064; 1,362] 0,0032	**1,26 [1,118; 1,419] 0,0001**	1,05 [0,945; 1,158] 0,3832
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	277 (> 99) 164 (59) 113 (41)	275 (> 99) 196 (71) 79 (29)	283 (100) 211 (75) 72 (25)	**1,71 [1,199; 2,437] 0,0030**	**2,02 [1,410; 2,892] 0,001**	1,18 [0,813; 1,717] 0,3827
				ARR		
				0,12 [0,042; 0,199] 0,0029	**0,15 [0,077; 0,230] 0,0001**	0,03 [-0,041; 0,107] 0,3825

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-408: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,34 [1,135; 1,589] 0,0006	**1,37 [1,161; 1,617] 0,0002**	1,02 [0,888; 1,173] 0,7768
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	277 (> 99) 120 (43) 157 (57)	275 (> 99) 160 (58) 115 (42)	283 (100) 168 (59) 115 (41)	**1,82 [1,299; 2,551] 0,0005**	**1,91 [1,366; 2,674] 0,0002**	1,05 [0,749; 1,471] 0,7767
				ARR		
				0,15 [0,066; 0,231] 0,0005	**0,16 [0,079; 0,242] 0,0001**	0,01 [-0,070; 0,094] 0,7767

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-409: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,44 [1,111; 1,855] 0,0057	**1,45 [1,128; 1,870] 0,0038**	1,01 [0,839; 1,219] 0,9051
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	83 (100) 41 (49) 42 (51)	86 (100) 61 (71) 25 (29)	92 (100) 66 (72) 26 (28)	**2,50 [1,326; 4,711] 0,0046**	**2,60 [1,391; 4,860] 0,0027**	1,04 [0,543; 1,993] 0,9051
				ARR		
				0,22 [0,071; 0,359] 0,0034	**0,22 [0,082; 0,365] 0,0020**	0,01 [-0,125; 0,141] 0,9051

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, mITTc = modified intention-to-treat c, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-410: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Verhinderung der Rollenfunktion: Verbesserung um ≥ 7,9 Punkte) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,71 [1,225; 2,374] 0,0016	**1,56 [1,116; 2,191] 0,0094**	0,92 [0,718; 1,172] 0,4887
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	83 (100) 30 (36) 53 (64)	86 (100) 53 (62) 33 (38)	92 (100) 52 (57) 40 (43)	**2,84 [1,520; 5,296] 0,0011**	**2,30 [1,250; 4,221] 0,0074**	0,81 [0,445; 1,473] 0,4891
				ARR		
				0,25 [0,109; 0,401] 0,0006	**0,20 [0,059; 0,348] 0,0058**	0,95 [0,823; 1,098] 0,4880

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und beiden Dosierungen von Fremanezumab (Tabelle 4-407 und Tabelle 4-408). Es zeigte sich eine 1,20-mal bzw. 1,26-mal sowie 1,34-mal bzw. 1,37-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Verbesserung der Verhinderung der Rollenfunktion unter Fremanezumab in Monat 3 zu erreichen (≥ 5 Punkte: vj. vs. P + BSC: RR = 1,20; 95 %-KI [1,064; 1,362]; p = 0,0032; mtl. vs. P + BSC: RR = 1,26; 95 %-KI [1,118; 1,419]; p = 0,0001; ≥ 7,9 Punkte: vj. vs. P + BSC: RR = 1,34; [1,135; 1,589]; p = 0,0006; mtl. vs. P + BSC: RR = 1,37; 95 %-KI [1,161; 1,617]; p = 0,0002). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (≥ 5 Punkte: vj. vs. mtl.:

RR = 1,05; 95 %-KI [0,945; 1,158]; p = 0,3832; 7.9 Punkte: vj. vs. mtl.: RR = 1,02; 95 %-KI [0,888; 1,173]; p = 0,7768).

mITTc

Es zeigte sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Fremanezumab (≥ 5 Punkte: vj. vs. P + BSC: RR = 1,44; 95 %-KI [1,111; 1,855]; p = 0,0057; mtl. vs. P + BSC: RR = 1,45; 95 %-KI [1,128; 1,870]; p = 0,0038; ≥ 7,9 Punkte: vj. vs. P + BSC: RR = 1,71; 95 %-KI [1,225; 2,374]; p = 0,0016; mtl. vs. P + BSC: RR = 1,56; 95 %-KI [1,116; 2,191]; p = 0,0094) (Tabelle 4-409 und Tabelle 4-410).

Domäne: Emotionale Verfassung

Tabelle 4-411: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,42 [1,182; 1,700] 0,0002	**1,44 [1,204; 1,725] < 0,0001**	1,02 [0,877; 1,179] 0,8285
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	277 (> 99) 108 (39) 169 (61)	275 (> 99) 152 (55) 123 (45)	283 (100) 159 (56) 124 (44)	**1,93 [1,378; 2,714] 0,0001**	**2,01 [1,433; 2,810] < 0,0001**	1,04 [0,743; 1,449] 0,8285
				ARR		
				0,16 [0,081; 0,245] 0,0001	**0,17 [0,090; 0,253] < 0,0001**	0,01 [-0,073; 0,092] 0,8285

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-412: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**279**	**276**	**283**	**-**		
In Monat 3						
n (%) Ja (%) Nein (%)	277 (> 99) 108 (39) 169 (61)	275 (> 99) 152 (55) 123 (45)	283 (100) 159 (56) 124 (44)	**RR**		
				1,42 [1,182; 1,700] 0,0002	**1,44 [1,204; 1,725] < 0,0001**	1,02 [0,877; 1,179] 0,8285
				OR		
				1,93 [1,378; 2,714] 0,0001	**2,01 [1,433; 2,810] < 0,0001**	1,04 [0,743; 1,449] 0,8285
				ARR		
				0,16 [0,081; 0,245] 0,0001	**0,17 [0,090; 0,253] < 0,0001**	0,01 [-0,073; 0,092] 0,8285

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-413: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 8,0 Punkte) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,31 [0,944; 1,807] 0,1075	1,19 [0,857; 1,664] 0,2953	0,91 [0,686; 1,219] 0,5416
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	83 (100) 34 (41) 49 (59)	86 (100) 46 (53) 40 (47)	92 (100) 45 (49) 47 (51)	1,66 [0,901; 3,047] 0,1040	1,38 [0,758; 2,511] 0,2919	0,83 [0,462; 1,500] 0,5419
				ARR		
				0,13 [-0,024; 0,275] 0,1003	0,08 [-0,068; 0,227] 0,2894	-0,05 [-0,193; 0,101] 0,5413

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-414: FOCUS – Ergebnisse für **„MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL-Responder (Emotionale Verfassung: Verbesserung um ≥ 10,6 Punkte) – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
In Monat 3						
				RR		
				1,31 [0,944; 1,807] 0,1075	1,19 [0,857; 1,664] 0,2953	0,91 [0,686; 1,219] 0,5416
				OR		
n (%) Ja (%) Nein (%)	83 (100) 34 (41) 49 (59)	86 (100) 46 (53) 40 (47)	92 (100) 45 (49) 47 (51)	1,66 [0,901; 3,047] 0,1040	1,38 [0,758; 2,511] 0,2919	0,83 [0,462; 1,500] 0,5419
				ARR		
				0,13 [-0,024; 0,275] 0,1003	0,08 [-0,068; 0,227] 0,2894	-0,05 [-0,193; 0,101] 0,5413

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Responder/Non-Responder/Non-Responder, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es zeigte sich in der ITT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Placebo + BSC und beiden Dosierungen von Fremanezumab (Tabelle 4-411 und Tabelle 4-412). Es zeigte sich eine 1,42-mal bzw. 1,44-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Verfassung unter Fremanezumab in Monat 3 zu erreichen (≥ 8,0 und ≥ 10,6 Punkte: vj. vs. P + BSC: RR = 1,42; [1,182; 1,700]; p < 0,0002; mtl. vs. P + BSC: RR = 1,44; [1,204; 1,725]; p = 0,0001). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (≥ 8,0 und ≥ 10,6 Punkte: vj. vs. mtl.: RR = 1,02; [0,877; 1,179]).

mITTc

Alle Patienten erreichten eine Verbesserung von mindestens 10,6 Punkten[21]. Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen in Bezug auf die emotionale Verfassung (Tabelle 4-413 und Tabelle 4-414).

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.58 FOCUS – UEs – RCT

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

Tabelle 4-415: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "UEs"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und unbeabsichtigte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, deren Schweregrad sich im Verlauf der Studie entwickelt oder verschlechtert oder zu einer signifikanten Verschlechterung der untersuchten Erkrankung oder einer gleichzeitigen Erkrankung führte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte. Eine neue Erkrankung oder die Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung wurde als UE gewertet. Stabile chronische Erkrankungen (wie beispielsweise Arthritis), welche bereits vor der Studie vorhanden waren und sich während der Studie nicht verschlechterten, wurden nicht als UE betrachtet. Dementsprechend konnte ein UE Folgendes umfassen: • interkurrente Erkrankungen • körperliche Verletzungen • Ereignisse, die möglicherweise im Zusammenhang mit Begleitmedikationen standen • signifikante Verschlechterung (Veränderung in Art, Schweregrad oder Häufigkeit) der in der Studie untersuchten Erkrankung oder andere bereits bestehende Erkrankungen • Arzneimittelwechselwirkungen • Ereignisse, die während diagnostischer Verfahren oder während einer Auswaschphase (wash out phase) dieser Studie auftraten • Abnorme Laborergebnisse oder diagnostische Tests, die dazu führten, dass der Patient die Studie abbrach, welche mit klinischen Anzeichen und Symptomen oder einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) einhergingen, welche eine ärztliche Behandlung oder weitere diagnostische Aufarbeitung erforderten oder welche vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurden Hinweis: Abnorme Laborergebnisse oder diagnostische Tests beim Screening, die dazu führten, dass ein Patient nicht an der Studie teilnehmen konnte oder er keine Studienmedikation erhielt, wurden nicht als UEs gewertet. • Alle Ereignisse in Bezug auf mögliche medikamenteninduzierte Leberschäden mit Hyperbilirubinämie [definiert als Aspartat Aminotransferase (AST) oder Alanin Aminotransferase (ALT) ≥ 3-fach über „upper limit of normal" (ULN) (der Obergrenze) plus entweder Gesamtbilirubin ≥ 2-fach über ULN oder international normalized ratio (INR) > 1,5] oder Hy's Law erforderte sofortige Beendigung der Studienbehandlung und Berichterstattung als SUE. • Migräne-Exazerbationen, einschließlich akuter Kopfschmerzen, die eine Kopfschmerzmedikation erforderten, waren Teil der Wirksamkeitsbeurteilung in dieser Studie. Migräne-Exazerbationen (einschließlich akuter Kopfschmerzen) sollten nur dann als UE erfasst werden, wenn die Darstellung und/oder das Ergebnis schwerwiegender war, als man normalerweise vom normalen Verlauf der Erkrankung erwarten würde oder wenn sie schwerwiegend genug waren, um eine stationäre Behandlung des Patienten zu erfordern. In diesem Fall wurden sie als SUE erfasst.

Studie	Operationalisierung
	Der Schweregrad von UEs wurde wie folgt eingeteilt: • Mild: keine Einschränkung üblicher Aktivitäten • Moderat: einige Einschränkung üblicher Aktivitäten • Schwer: nicht in der Lage übliche Aktivitäten auszuführen Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) kodiert. <u>UEs von besonderem Interesse – Beurteilung der lokalen Verträglichkeit und des Schmerzes:</u> Spontane Berichte über Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als UEs gemäß den folgenden Kriterien zur Bewertung des Schweregrads erfasst: • Erythem, Verhärtung und Ekchymose an der Injektionsstelle: 5 bis ≤ 50 mm (mild), > 50 bis ≤ 100 mm (moderat) und > 100 mm (schwer) • Lokale Schmerzen nach der Injektion wurden als mild, moderat oder schwer gemäß dem Selbstbericht des Patienten erfasst. • Falls erforderlich, konnte eine angemessene Behandlung erfolgen. In diesem Fall wurde die Behandlung als Begleitmedikation erfasst. <u>UEs von besonderem Interesse – Anaphylaktische Reaktionen</u> Anaphylaktische Reaktionen wurden gemäß den diagnostischen Kriterien des National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network modifiziert durch Sampson et al. (2006) erfasst [75]. Anaphylaxie lag höchstwahrscheinlich vor, wenn eines der folgenden drei Kriterien erfüllt war: 1. Akuter Beginn einer Krankheit (Minuten bis mehrere Stunden) mit Beteiligung der Haut, Schleimhaut oder beides (z. B. generalisierte Nesselsucht, Pruritus oder Flushing, geschwollene Lippen oder geschwollene Zunge) und mindestens eine der folgenden Angaben: a. respiratorische Beeinträchtigungen [z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Stridor, reduzierter Peak Flow (PEF), Hypoxämie] b. Blutdruckabfall oder damit verbundene Symptome einer Dysfunktion des Endorgans [z. B. Hypotonie (Zusammenbruch), Synkope, Inkontinenz] 2. Zwei oder mehr der folgenden Nebenwirkungen, die nach Exposition gegenüber einem wahrscheinlichen Allergen rasch auftreten (Minuten bis mehrere Stunden): a. Befall des Schleimhautgewebes (z. B. generalisierte Nesselsucht, Juckreiz, geschwollen Lippen oder geschwollene Zunge) b. respiratorische Beeinträchtigung (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Stridor, reduzierter PEF, Hypoxämie) c. Blutdruckabfall oder damit verbundene Symptome [z. B. Hypotonie (Zusammenbruch), Synkope, Inkontinenz] d. persistierende gastrointestinale Symptome (z. B. krampfartige Bauchschmerzen, Erbrechen) 3. Blutdrucksenkung nach Exposition gegenüber bekanntem Allergen (Minuten bis einige Stunden): a. Erwachsene: systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder > 30 % Abfall von Baseline <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase) <u>Statistische Auswertung:</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-416: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-417: FOCUS – Ergebnisse für **„UEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE						
n (%)	134 (48)	1515 (55)	129 (45)	**RR**		
				1,13 [0,962; 1,3301] 0,1371	0,94 [0,784; 1,116] 0,4599	**0,83 [0,700; 0,977] 0,0259**
				OR		
				1,29 [0,923; 1,801] 0,1364	0,88 [0,633; 1,229] 0,4598	**0,68 [0,491; 0,955] 0,0255**
				ARR		
				0,06 [-0,020; 0,146] 0,1361	-0,03 [-0,114; 0,051] 0,4597	**-0,09 [-0,177; -0,012] 0,0253**
Anzahl der Patienten mit milden UEs						
n (%)	92 (33)	106 (38)	84 (29)	**RR**		
				1,16 [0,924; 1,447] 0,2038	0,89 [0,694; 1,134] 0,3398	**0,77 [0,608; 0,969] 0,0264**
				OR		
				1,25 [0,885; 1,776] 0,2031	0,84 [0,588; 1,201] 0,3395	**0,67 [0,472; 0,953] 0,0257**
				ARR		
				0,05 [-0,028; 0,132] 0,2028	-0,04 [-0,114; 0,039] 0,3393	**-0,09 [-0,167; -0,011] 0,0254**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs						
n (%)	37 (13)	42 (15)	39 (14)	**RR**		
				1,14 [0,757; 1,715] 0,5324	1,02 [0,674; 1,557] 0,9098	0,90 [0,601; 1,346] 0,6057
				OR		

UEs – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
				1,16 [0,722; 1,876] 0,5322	1,03 [0,634; 1,668] 0,9098	0,88 [0,551; 1,415] 0,6056
				ARR		
				0,02 [-0,040; 0,077] 0,5320	0,00 [-0,053; 0,060] 0,9098	-0,02 [-0,074; 0,043] 0,6055
Anzahl der Patienten mit schweren UEs						
				RR		
				0,60 [0,145; 2,495] 0,4844	1,17 [0,360; 3,778] 0,7975	1,94 [0,489; 7,668] 0,3464
				OR		
n (%)	5 (2)	3 (1)	6 (2)	0,60 [0,141; 2,526] 0,4841	1,17 [0,353; 3,878] 0,7975	1,96 [0,485; 7,904] 0,3458
				ARR		
				-0,01 [-0,027; 0,013] 0,4795	0,00 [-0,020; 0,026] 0,7973	0,01 [-0,010; 0,031] 0,3372

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-418: FOCUS – Ergebnisse für **„UEs – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE						
n (%)	41 (49)	44 (51)	41 (45)	**RR**		
				1,04 [0,767; 1,398] 0,8186	0,90 [0,658; 1,236] 0,5221	0,87 [0,640; 1,185] 0,3789
				OR		
				1,07 [0,587; 1,962] 0,8185	0,82 [0,454; 1,493] 0,5225	0,77 [0,425; 1,384] 0,3789
				ARR		
				0,02 [-0,133; 0,168] 0,8185	-0,05 [-0,196; 0,100] 0,5220	-0,07 [-0,213; 0,081] 0,3776
Anzahl der Patienten mit milden UEs						
n (%)	37 (45)	40 (47)	36 (39)	**RR**		
				1,04 [0,750; 1,451] 0,8009	0,88 [0,619; 1,246] 0,4654	0,84 [0,598; 1,183] 0,3207
				OR		
				1,08 [0,590; 1,981] 0,8008	0,80 [0,438; 1,459] 0,4658	0,74 [0,407; 1,341] 0,3203
				ARR		
				0,02 [-0,131; 0,169] 0,8008	-0,05 [-0,201; 0,092] 0,4652	-0,07 [-0,219; 0,071] 0,3188

UEs – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs						
n (%)	8 (10)	13 (15)	5 (5)	**RR**		
				1,57 [0,686; 3,588] 0,2865	0,56 [0,192; 1,656] 0,2972	**0,36 [0,134; 0,966] 0,0426**
				OR		
				1,67 [0,654; 4,265] 0,2841	0,54 [0,169; 1,717] 0,2958	**0,32 [0,110; 0,948] 0,0396**
				ARR		
				0,05 [-0,044; 0,154] 0,2772	-0,04 [-0,121; 0,037] 0,2945	**-0,10 [-0,186; -0,008] 0,0325**
Anzahl der Patienten mit schweren UEs						
n (%)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	**RR**		
				0,97 [0,139; 6,693] 0,9713	1,35 [0,232; 7,901] 0,7368	1,40 [0,240; 8,190] 0,7074
				OR		
				0,96 [0,133; 7,009] 0,9713	1,37 [0,222; 8,378] 0,7367	1,42 [0,231; 8,684] 0,7072
				ARR		
				0,00 [-0,047; 0,045] 0,9713	0,01 [-0,041; 0,058] 0,7337	0,01 [-0,039; 0,058] 0,7042

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITTc = modified intention-to-treat c, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es trat in der ITT kein signifikanter Behandlungsunterschied bei UEs auf (Tabelle 4-417). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab tritt nicht zu allen Messzeitpunkten und bei allen Endpunkten auf. Es ergibt sich demnach keine regelhafte Überlegenheit einer Dosierungsform. Dies steht im Einklang mit der Fachinformation und dem durch die EMA anerkannten Wirksamkeitsnachweis beider Dosierungen.

mITTc

Es trat in der mITTc kein signifikanter Behandlungsunterschied bei UEs auf (Tabelle 4-418).

Durch die subkutane Applikation von Fremanezumab und der Tatsache, dass es sich um einen monoklonalen Antikörper handelt, ergeben sich UEs von besonderem Interesse.

Tabelle 4-419: FOCUS – Ergebnisse für **„UEs von besonderem Interesse – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs von besonderem Interesse – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse						
n (%)	2 (< 1)	3 (1)	3 (1)	**RR**		
				1,51 [0,254; 8,940] 0,6526	1,46 [0,245; 8,658] 0,6783	0,97 [0,197; 4,757] 0,9685
				OR		
				1,51 [0,251; 9,114] 0,6526	1,46 [0,243; 8,822] 0,6782	0,97 [0,194; 4,838] 0,9685
				ARR		
				0,00 [-0,012; 0,019] 0,6503	0,00 [-0,012; 0,019] 0,6765	-0,00 [-0,017; 0,017] 0,9685

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-420: FOCUS – Ergebnisse für **„UEs von besonderem Interesse – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs von besonderem Interesse – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse						
n (%)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	**RR**		
				0,97 [0,139; 6,693] 0,9713	0,45 [0,042; 4,884] 0,5124	0,47 [0,043; 5,062] 0,5315
				OR		
				0,96 [0,133; 7,009] 0,9713	0,45 [0,040; 5,000] 0,5119	0,46 [0,041; 5,184] 0,5310
				ARR		
				0,00 [-0,047; 0,045] 0,9713	-0,01 [-0,052; 0,026] 0,5085	-0,01 [-0,051; 0,026] 0,5257

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, mITT = modified intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

Es trat in der ITT kein Behandlungsunterschied in Bezug auf UEs von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-419).

mITTc

Es trat in der mITTc kein Behandlungsunterschied in Bezug auf UEs von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-420).

Im Folgenden werden **UEs gemäß Systemorganklasse** dargestellt.

Tabelle 4-421: FOCUS – Ergebnisse für **„UEs gemäß Systemorganklassen – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
n (%)	2 (< 1)	2 (< 1)	3 (1)	**RR**		
				1,00 [0,142; 7,074] 0,9971	1,46 [0,245; 8,658] 0,6783	1,45 [0,245; 8,627] 0,6812
				OR		
				1,00 [0,140; 7,176] 0,9971	1,46 [0,243; 8,822] 0,6783	1,46 [0,242; 8,790] 0,6812
				ARR		
				0,00 [-0,014; 0,014] 0,9971	0,00 [-0,012; 0,019] 0,6765	0,00 [-0,012; 0,019] 0,6794
Herzerkrankungen						
n (%)	3 (1)	2 (< 1)	4 (1)	**RR**		
				0,67 [0,113; 3,973] 0,6584	1,30 [0,293; 5,737] 0,7327	1,94 [0,358; 10,489] 0,4431
				OR		
				0,67 [0,111; 4,021] 0,6584	1,30 [0,288; 5,863] 0,7327	0,01 [-0,010; 0,024] 0,4345
				ARR		
				-0,00 [-0,019; 0,012] 0,6562	0,00 [-0,015; 0,022] 0,7320	0,01 [-0,010; 0,024] 0,4345

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen						
n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (< 1)	**RR**		
				NBB	NBB	2,92 [0,119; 71,278] 0,5116
				OR		
				NBB	NBB	2,93 [0,119; 72,138] 0,5114
				ARR		
				NBB	NBB	0,00 [-0,006; 0,013] 0,4912
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
n (%)	5 (2)	2 (< 1)	1 (< 1)	**RR**		
				0,40 [0,079; 2,052] 0,2728	0,19 [0,023; 1,653] 0,1337	0,48 [0,044; 5,310] 0,5528
				OR		
				0,40 [0,076; 2,064] 0,2721	0,19 [0,022; 1,650] 0,1325	0,48 [0,043; 5,351] 0,5526
				ARR		
				-0,01 [-0,029; 0,008] 0,2558	-0,01 [-0,032; 0,003] 0,0935	-0,00 [-0,016; 0,008] 0,5440
Endokrine Erkrankungen						
n (%)	1 (< 1)	2 (< 1)	0 (0)	**RR**		
				2,01 [0,183; 22,008] 0,5685	0,32 [0,013; 7,920] 0,4895	0,19 [0,009; 4,017] 0,2886
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
				2,01 [0,182; 22,347] 0,5683	0,32 [0,013; 7,958] 0,4893	0,19 [0,009; 4,023] 0,2357
				ARR		
				0,00 [-0,009; 0,016] 0,5605	-0,00 [-0,014; 0,006] 0,4663	-0,01 [-0,019; 0,005] 0,2357
Augenerkrankungen						
				RR		
				1,67 [0,404; 6,931] 0,4782	0,14 [0,007; 2,676] 0,1909	0,09 [0,005; 1,585] 0,0994
				OR		
n (%)	3 (1)	5 (2)	0 (0)	1,69 [0,399; 7,121] 0,4779	0,14 [0,007; 2,671] 0,1898	0,09 [0,005; 1,571] 0,0980
				ARR		
				0,01 [-0,013; 0,027] 0,4731	-0,01 [-0,025; 0,003] 0,1250	**-0,02 [-0,035; -0,001] 0,0365**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
				RR		
				1,08 [0,651; 1,795] 0,7639	**0,45 [0,231; 0,871] 0,0179**	**0,42 [0,215; 0,800] 0,0086**
n (%)	26 (9)	28 (10)	12 (4)	**OR**		
				1,09 [0,621; 1,912] 0,7638	**0,42 [0,210; 0,859] 0,0172**	**0,39 [0,194; 0,782] 0,0081**
				ARR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
				0,01 [-0,042; 0,057] 0,7638	**-0,05 [-0,093; -0,010] 0,0146**	**-0,06 [-0,102; -0,017] 0,0063**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
n (%)	45 (16)	45 (16)	47 (16)	**RR**		
				1,00 [0,688; 1,465] 0,9850	1,02 [0,698; 1,475] 0,9373	1,01 [0,696; 1,470] 0,9523
				OR		
				1,00 [0,639; 1,578] 0,9850	1,02 [0,651; 1,592] 0,9373	1,01 [0,648; 1,585] 0,9523
				ARR		
				0,00 [-0,061; 0,062] 0,9850	0,00 [-0,059; 0,064] 0,9373	0,00 [-0,059; 0,063] 0,9523
Leber- und Gallenerkrankungen						
n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (< 1)	**RR**		
				NBB	NBB	2,92 [0,119; 71,278] 0,5116
				OR		
				NBB	NBB	2,93 [0,119; 72,138] 0,5114
				ARR		
				NBB	NBB	0,00 [-0,006; 0,013] 0,4912

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
Erkrankungen des Immunsystems						
n (%)	4 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	**RR**		
				0,25 [0,028; 2,231] 0,2149	0,24 [0,027; 2,160] 0,2044	0,97 [0,061; 15,406] 0,9819
				OR		
				0,25 [0,028; 2,235] 0,2139	0,24 [0,027; 2,164] 0,2035	0,97 [0,060; 15,558] 0,9819
				ARR		
				-0,01 [-0,027; 0,005] 0,1790	-0,01 [-0,027; 0,005] 0,1677	-0,00 [-0,010; 0,010] 0,9819
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	44 (16)	36 (13)	38 (13)	**RR**		
				0,82 [0,546; 1,234] 0,3435	0,84 [0,562; 1,254] 0,3925	1,02 [0,668; 1,563] 0,9192
				OR		
				0,79 [0,494; 1,278] 0,3435	0,81 [0,509; 1,303] 0,3922	1,03 [0,629; 1,673] 0,9192
				ARR		
				-0,03 [-0,087; 0,030] 0,3423	-0,03 [-0,084; 0,033] 0,3917	0,00 [-0,053; 0,059] 0,9192
Verletzung, Vergiftung, und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
n (%)	13 (5)	15 (5)	6 (2)	**RR**		
				1,16 [0,562; 2,388] 0,6911	0,45 [0,173; 1,164] 0,0992	**0,39 [0,153; 0,984] 0,0461**
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
				1,17 [0,545; 2,501] 0,6908	0,44 [0,164; 1,166] 0,0982	**0,37 [0,143; 0,979] 0,0451**
				ARR		
				0,01 [-0,029; 0,044] 0,6908	-0,03 [-0,056; 0,004] 0,0897	**-0,03 [-0,065; -0,002] 0,0378**
Untersuchungen						
				RR		
				3,21 [1,193; 8,645] 0,0209	1,75 [0,594; 5,155] 0,3104	0,54 [0,245; 1,212] 0,1365
				OR		
n (%)	5 (2)	16 (6)	9 (3)	**3,35 [1,209; 9,270] 0,0201**	1,77 [0,587; 5,361] 0,3097	0,53 [0,230; 1,220] 0,1356
				ARR		
				0,04 [0,008; 0,072] 0,0141	0,01 [-0,012; 0,039] 0,3036	-0,03 [-0,061; 0,008] 0,1299
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
				RR		
				1,00 [0,142; 7,074] 0,9971	2,43 [0,475; 12,420] 0,2862	2,42 [0,474; 12,375] 0,2881
				OR		
n (%)	2 (< 1)	2 (< 1)	5 (2)	1,00 [0,140; 7,176] 0,9971	2,46 [0,472; 12,763] 0,2854	2,42 [0,474; 12,375] 0,2874
				ARR		
				0,00 [-0,014; 0,014] 0,9971	0,01 [-0,008; 0,029] 0,2699	0,01 [-0,008; 0,029] 0,2720

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
n (%)	15 (5)	25 (9)	21 (7)	**RR**		
				1,67 [0,902; 3,103] 0,1028	1,36 [0,716; 2,585] 0,3468	0,81 [0,467; 1,419] 0,4668
				OR		
				1,74 [0,896; 3,376] 0,1028	1,39 [0,701; 2,754] 0,3462	0,80 [0,436; 1,463] 0,4666
				ARR		
				0,04 [-0,007; 0,080] 0,0982	0,02 [-0,021; 0,060] 0,3444	-0,02 [-0,062; 0,029] 0,4659
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)						
n (%)	2 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	**RR**		
				0,50 [0,046; 5,502] 0,5725	0,49 [0,044; 5,329] 0,5546	0,97 [0,061; 15,406] 0,9819
				OR		
				0,50 [0,045; 5,546] 0,5723	0,48 [0,044; 5,370] 0,5548	0,97 [0,060; 15,558] 0,9819
				ARR		
				-0,00 [-0,016; 0,009] 0,5648	-0,00 [-0,016; 0,008] 0,5461	-0,00 [-0,010; 0,010] 0,9819
Erkrankungen des Nervensystems						
n (%)	26 (9)	16 (6)	14 (5)	**RR**		
				0,62 [0,339; 1,125] 0,1155	**0,52 [0,279; 0,981] 0,0434**	0,85 [0,422; 1,703] 0,6418
				OR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
				0,59 [0,311; 1,134] 0,1144	**0,50 [0,255; 0,977] 0,0425**	0,84 [0,402; 1,755] 0,6418
				ARR		
				-0,04 [-0,080; 0,008] 0,1112	**-0,04 [-0,087; -0,002] 0,0392**	-0,01 [-0,046; 0,028] 0,6414
Psychiatrische Erkrankungen						
				RR		
				2,21 [0,777; 6,271] 0,1370	2,72 [0,994; 7,454] 0,0515	1,23 [0,569; 2,668] 0,5956
				OR		
n (%)	5 (2)	11 (4)	14 (5)	2,26 [0,774; 6,587] 0,1359	2,81 [0,998; 7,910] 0,0503	1,24 [0,555; 2,791] 0,5955
				ARR		
				0,02 [-0,006; 0,050] 0,1261	**0,03 [0,001; 0,061] 0,0416**	0,01 [-0,025; 0,043] 0,5948
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
				RR		
				2,51 [0,491; 12,823] 0,2691	1,46 [0,245; 8,658] 0,6783	0,58 [0,140; 2,408] 0,4542
n (%)	2 (< 1)	5 (2)	3 (1)	**OR**		
				2,54 [0,488; 13,188] 0,2683	1,46 [0,243; 8,822] 0,6782	0,58 [0,136; 2,436] 0,4539
				ARR		

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
				0,01 [-0,008; 0,030] 0,2518	0,00 [-0,012; 0,019] 0,6765	-0,01 [-0,027; 0,012] 0,4484
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
				RR		
				1,34 [0,302; 5,924] 0,7011	1,94 [0,491; 7,696] 0,3438	1,45 [0,414; 5,092] 0,5596
				OR		
n (%)	3 (1)	4 (1)	6 (2)	1,34 [0,298; 6,058] 0,7011	1,96 [0,486; 7,932] 0,3432	1,46 [0,408; 5,239] 0,5594
				ARR		
				0,00 [-0,015; 0,022] 0,7001	0,01 [-0,010; 0,031] 0,3345	0,01 [-0,015; 0,028] 0,5572
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
				RR		
				0,33 [0,092; 1,223] 0,0977	0,76 [0,285; 2,002] 0,5733	2,26 [0,590; 8,650] 0,2339
				OR		
n (%)	9 (3)	3 (1)	7 (2)	0,33 [0,088; 1,222] 0,0977	0,75 [0,275; 2,042] 0,5732	2,29 [0,586; 8,952] 0,2331
				ARR		
				-0,02 [-0,046; 0,003] 0,0810	-0,01 [-0,035; 0,020] 0,5720	0,01 [-0,008; 0,035] 0,2205

UEs gemäß Systemorganklassen – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
n (%)	11 (4)	11 (4)	9 (3)	**RR**		
				1,00 [0,442; 2,276] 0,9931	0,80 [0,335; 1,889] 0,6037	0,79 [0,334; 1,882] 0,5980
				OR		
				1,00 [0,428; 2,355] 0,9931	0,79 [0,322; 1,933] 0,6036	0,79 [0,320; 1,926] 0,5979
				ARR		
				0,00 [-0,032; 0,033] 0,9931	-0,01 [-0,039; 0,023] 0,6029	-0,01 [-0,039; 0,022] 0,5971
Gefäßerkrankungen						
n (%)	6 (2)	7 (3)	5 (2)	**RR**		
				1,17 [0,399; 3,440] 0,7741	0,81 [0,250; 2,623] 0,7252	0,69 [0,222; 2,153] 0,5245
				OR		
				1,18 [0,390; 3,543] 0,7741	0,81 [0,243; 2,674] 0,7251	0,69 [0,215; 2,189] 0,52454
				ARR		
				0,00 [-0,022; 0,029] 0,7739	-0,00 [-0,027; 0,019] 0,7247	-0,01 [-0,032; 0,016] 0,5222

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-422: FOCUS – Ergebnisse für **„UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	16 (19)	15 (17)	11 (12)	**RR**		
				0,90 [0,479; 1,710] 0,7581	0,62 [0,306; 1,259] 0,1861	0,69 [0,334; 1,409] 0,3042
				OR		
				0,88 [0,406; 1,929] 0,7580	0,57 [0,247; 1,308] 0,1842	0,64 [0,277; 1,490] 0,3029
				ARR		
				-0,02 [-0,135; 0,098] 0,7580	-0,07 [-0,181; 0,034] 0,1828	-0,05 [-0,159; 0,049] 0,3015
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
n (%)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	**RR**		
				0,48 [0,045; 5,221] 0,5487	0,18 [0,009; 3,707] 0,2669	0,31 [0,013; 7,549] 0,4735
				OR		
				0,48 [0,042; 5,357] 0,5482	0,18 [0,008; 3,724] 0,2647	0,31 [0,012; 7,666] 0,4728
				ARR		
				-0,01 [-0,052; 0,028] 0,5415	-0,02 [-0,063; 0,015] 0,2290	-0,01 [-0,043; 0,020] 0,4641

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
n (%)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	**RR**		
				2,90 [0,120; 70,089] 0,5131	2,71 [0,112; 65,572] 0,5401	0,93 [0,059; 14,713] 0,9617
				OR		
				2,93 [0,118; 72,946] 0,5122	2,74 [0,110; 68,132] 0,5391	0,93 [0,058; 15,170] 0,9617
				ARR		
				0,01 [-0,020; 0,044] 0,4752	0,01 [-0,020; 0,041] 0,4839	0,00 [-0,032; 0,030] 0,9618
Erkrankungen des Immunsystems						
n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	**RR**		
				0,97 [0,019; 48,090] 0,9859	4,51 [0,220; 92,665] 0,3283	4,68 [0,228; 96,020] 0,3172
				OR		
				0,97 [0,019; 49,212] 0,9860	4,61 [0,218; 97,498] 0,3260	4,78 [0,226; 100,974] 0,3149
				ARR		
				0,00 [-0,023; 0,023] 1,0000	0,02 [-0,015; 0,058] 0,2464	0,02 [-0,015; 0,058] 0,2432

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	**RR**		
				0,97 [0,019; 48,090] 0,9859	2,71 [0,112; 65,572] 0,5401	2,81 [0,116; 67,945] 0,5258
				OR		
				0,97 [0,019; 49,212] 0,9860	2,74 [0,110; 68,132] 0,5391	2,84 [0,114; 70,562] 0,5250
				ARR		
				0,00 [-0,023; 0,023] 1,0000	0,01 [-0,020; 0,041] 0,4839	0,01 [-0,019; 0,041] 0,4795
Psychiatrische Erkrankungen						
n (%)	1 (1)	4 (5)	4 (4)	**RR**		
				3,86 [0,441; 33,826] 0,2225	3,61 [0,412; 31,642] 0,2466	0,93 [0,241; 3,622] 0,9223
				OR		
				4,00 [0,438; 36,557] 0,2194	3,73 [0,408; 34,040] 0,2437	0,93 [0,226; 3,848] 0,9223
				ARR		
				0,03 [-0,016; 0,085] 0,1795	0,03 [-0,016; 0,079] 0,1977	0,00 [-0,064; 0,058] 0,9223

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Erkrankungen des Nervensystems						
n (%)	5 (6)	2 (2)	4 (4)	**RR**		
				0,39 [0,077; 1,935] 0,2471	0,72 [0,200; 2,598] 0,6178	1,87 [0,351; 9,949] 0,4632
				OR		
				0,37 [0,070; 1,970] 0,2447	0,71 [0,184; 2,734] 0,6176	1,91 [0,341; 10,699] 0,4621
				ARR		
				-0,04 [-0,097; 0,023] 0,2292	-0,02 [-0,083; 0,049] 0,6187	0,02 [-0,032; 0,073] 0,4499
Augenerkrankungen						
n (%)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	**RR**		
				2,90 [0,120; 70,089] 0,5131	0,90 [0,018; 44,987] 0,9591	0,31 [0,013; 7,549] 0,4735
				OR		
				2,93 [0,118; 72,946] 0,5122	0,90 [0,018; 46,003] 0,9593	0,31 [0,012; 7,666] 0,4728
				ARR		
				0,01 [-0,020; 0,044] 0,4752	0,00 [-0,022; 0,022] 1,0000	-0,01 [-0,043; 0,020] 0,4641

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
n (%)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	**RR**		
				4,83 [0,235; 99,045] 0,3072	2,71 [0,112; 65,572] 0,5401	0,47 [0,043; 5,062] 0,5315
				OR		
				4,94 [0,234; 104,472] 0,3048	2,74 [0,110; 68,132] 0,5391	0,46 [0,041; 5,184] 0,5310
				ARR		
				0,02 [-0,016; 0,062] 0,2397	0,01 [-0,020; 0,041] 0,4839	-0,01 [-0,051; 0,026] 0,5257
Herzerkrankungen						
n (%)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	**RR**		
				0,48 [0,045; 5,221] 0,5487	0,90 [0,130; 6,262] 0,9171	1,87 [0,173; 20,249] 0,6067
				OR		
				0,48 [0,042; 5,357] 0,5482	0,90 [0,124; 6,537] 0,9171	1,89 [0,168; 21,214] 0,6063
				ARR		
				-0,01 [-0,052; 0,028] 0,5415	0,00 [-0,047; 0,042] 0,9172	0,01 [-0,027; 0,048] 0,5965

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Gefäßerkrankungen						
n (%)	2 (2)	1 (1)	4 (4)	**RR**		
				0,48 [0,045; 5,221] 0,5487	1,80 [0,339; 9,597] 0,4888	3,74 [0,426; 32,797] 0,2339
				OR		
				0,48 [0,042; 5,357] 0,5482	1,84 [0,328; 10,322] 0,4878	3,86 [0,423; 35,272] 0,2310
				ARR		
				-0,01 [-0,052; 0,028] 0,5415	0,02 [-0,034; 0,073] 0,4748	0,03 [-0,016; 0,079] 0,1881
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
n (%)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	**RR**		
				0,97 [0,139; 6,693] 0,9713	0,90 [0,130; 6,262] 0,9171	0,93 [0,135; 6,491] 0,9456
				OR		
				0,96 [0,133; 7,009] 0,9713	0,90 [0,124; 6,537] 0,9171	0,93 [0,129; 6,776] 0,9456
				ARR		
				0 [-0,047; 0,045] 0,9713	0 [-0,047; 0,042] 0,9172	0 [-0,045; 0,042] 0,9457

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
n (%)	5 (6)	8 (9)	3 (3)	**RR**		
				1,54 [0,527; 4,528] 0,4286	0,54 [0,133; 2,196] 0,3903	0,35 [0,096; 1,278] 0,1123
				OR		
				1,60 [0,501; 5,107] 0,4274	0,53 [0,122; 2,272] 0,3893	0,33 [0,084; 1,282] 0,1091
				ARR		
				0,03 [-0,047; 0,113] 0,4215	-0,03 [-0,090; 0,035] 0,3881	-0,06 [-0,132; 0,011] 0,0968
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
n (%)	4 (5)	6 (7)	3 (3)	**RR**		
				1,45 [0,424; 4,946] 0,5551	0,68 [0,156; 2,935] 0,6018	0,47 [0,121; 1,811] 0,2710
				OR		
				1,48 [0,403; 5,450] 0,5545	0,67 [0,145; 3,066] 0,6016	0,45 [0,109; 1,856] 0,2691
				ARR		
				0,02 [-0,049; 0,092] 0,5507	-0,02 [-0,074; 0,043] 0,6025	-0,04 [-0,102; 0,028] 0,2620

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
n (%)	2 (2)	10 (12)	6 (7)	**RR**		
				4,83 [1,090; 21,367] 0,0381	2,71 [0,562; 13,043] 0,2146	0,56 [0,213; 1,477] 0,2419
				OR		
				5,33 [1,131; 25,110] 0,0344	2,83 [0,554; 14,404] 0,2113	0,53 [0,184; 1,528] 0,2399
				ARR		
				0,09 [0,017; 0,168] 0,0165	0,04 [-0,019; 0,101] 0,1812	-0,05 [-0,136; 0,033] 0,2361
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
n (%)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	**RR**		
				2,90 [0,120; 70,089] 0,5131	2,71 [0,112; 65,572] 0,5401	0,93 [0,059; 14,713] 0,9617
				OR		
				2,93 [0,118; 72,946] 0,5122	2,74 [0,110; 68,132] 0,5391	0,93 [0,058; 15,170] 0,9617
				ARR		
				0,01 [-0,020; 0,044] 0,4752	0,01 [-0,020; 0,041] 0,4839	0,00 [-0,032; 0,030] 0,9618

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
n (%)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	**RR**		
				1,93 [0,178; 20,886] 0,5883	1,80 [0,167; 19,536] 0,6272	0,93 [0,135; 6,491] 0,9456
				OR		
				1,95 [0,174; 21,949] 0,5879	1,82 [0,162; 20,473] 0,6268	0,93 [0,129; 6,776] 0,9456
				ARR		
				0,01 [-0,028; 0,051] 0,5788	0,01 [-0,028; 0,048] 0,6166	0,00 [-0,045; 0,042] 0,9457
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
n (%)	13 (16)	14 (16)	11 (12)	**RR**		
				1,04 [0,520; 2,076] 0,9129	0,76 [0,362; 1,610] 0,4782	0,73 [0,353; 1,529] 0,4092
				OR		
				1,05 [0,460; 2,386] 0,9129	0,73 [0,308; 1,736] 0,4778	0,70 [0,298; 1,636] 0,4085
				ARR		
				0,01 [-0,104; 0,117] 0,9129	-0,04 [-0,140; 0,065] 0,4786	-0,04 [-0,146; 0,059] 0,4080

UEs gemäß Systemorganklassen – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Untersuchungen						
n (%)	3 (4)	4 (5)	2 (2)	**RR**		
				1,29 [0,297; 5,576] 0,7361	0,60 [0,103; 3,511] 0,5722	0,47 [0,088; 2,487] 0,3725
				OR		
				1,30 [0,282; 5,997] 0,7359	0,59 [0,097; 3,637] 0,5719	0,46 [0,081; 2,553] 0,3713
				ARR		
				0,01 [-0,050; 0,070] 0,7346	-0,01 [-0,064; 0,036] 0,5723	-0,02 [-0,078; 0,029] 0,3647
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
n (%)	5 (6)	5 (6)	1 (1)	**RR**		
				0,97 [0,290; 3,212] 0,9538	0,18 [0,022; 1,513] 0,1145	0,19 [0,022; 1,568] 0,1223
				OR		
				0,96 [0,268; 3,456] 0,9538	0,17 [0,020; 1,499] 0,1109	0,18 [0,020; 1,556] 0,1187
				ARR		
				0,00 [-0,073; 0,069] 0,9539	-0,05 [-0,105; 0,006] 0,0807	-0,05 [-0,101; 0,007] 0,0851

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, MMD = monatliche Migränetage, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

In der ITT zeigten in den SOCs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigten signifikant weniger Patienten unter monatlicher Dosierung ein UE (RR = 0,45; [0,231; 0,871]; p = 0,0179; RR = 0,52; 95 %-KI [0,279; 0,981]; p = 0,0434). Da dieser Effekt nicht bei einer vierteljährlichen Fremanezumab-Therapie auftritt, ist eine grundsätzliche Bewertung nicht möglich. In der SOC „Untersuchungen“ zeigten signifikant mehr Patienten ein UE unter vierteljährlicher Fremanezumab-Therapie (RR = 3,21; 95 %-KI [1,193; 8,645]; p = 0,0209) (Tabelle 4-421). Da dieser Effekt nicht bei einer monatlichen Fremanezumab-Therapie auftritt, ist eine grundsätzliche Bewertung nicht möglich.

mITTc

In der mITTc zeigten in der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ signifikant mehr Patienten ein UE unter vierteljährlicher Fremanezumab-Therapie (RR = 4,83; 95 %-KI [1,09; 21,367]; p = 0,0381) (Tabelle 4-422). Da dieser Effekt nicht bei einer monatlichen Fremanezumab-Therapie auftritt, ist eine grundsätzliche Bewertung nicht möglich.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.59 FOCUS – Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT

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

Tabelle 4-423: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "Therapieabbrüche aufgrund von UEs"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.58) oder nach Ermessen des Prüfarztes erfolgten. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase) Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-424: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-425: FOCUS – Ergebnisse für **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbrüche aufgrund von UEs – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte						
n (%)	3 (1)	1 (< 1)	4 (1)	**RR**		
				0,33 [0,035; 3,196] 0,3417	1,30 [0,293; 5,737] 0,7327	3,87 [0,436; 34,441] 0,2245
				OR		
				0,33 [0,034; 3,213] 0,3411	1,30 [0,288; 5,863] 0,7327	3,91 [0,435; 35,245] 0,2235
				ARR		
				-0,01 [-0,021; 0,007] 0,3173	0,00 [-0,015; 0,022] 0,7320	0,01 [-0,005; 0,026] 0,1896

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-426: FOCUS – Ergebnisse für **„Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbrüche aufgrund von UEs – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte						
n (%)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	**RR**		
				0,97 [0,061; 15,178] 0,9799	0,90 [0,057; 14,196] 0,9416	0,93 [0,059; 14,713] 0,9617
				OR		
				0,96 [0,059; 15,681] 0,9799	0,90 [0,055; 14,639] 0,9416	0,93 [0,058; 15,170] 0,9617
				ARR		
				0,00 [-0,033; 0,032] 0,9799	0,00 [-0,033; 0,030] 0,9418	0,00 [-0,032; 0,030] 0,9618

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, OR = Odds Ratio, P = Placebo RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

In der ITT bestand kein Behandlungsunterschied in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund eines UEs (Tabelle 4-425).

mITTc

In der mITTc bestand kein Behandlungsunterschied in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund eines UEs (Tabelle 4-426).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.60 FOCUS – SUEs RCT

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

Tabelle 4-427: FOCUS – Operationalisierung des Endpunktes "SUEs"

Studie	Operationalisierung
FOCUS	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig: • den Tod eines Patienten zur Folge haben • ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen Geplante Krankenhausaufenthalte vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten wurden nicht als SUE gewertet, es sei denn, die zu behandelnde Krankheit verschlechterte sich bereits während der Teilnahme des Patienten an dieser Studie. • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen • ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt, noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. Jegliche mutmaßliche Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation, wird als bedeutendes medizinisches Ereignis angesehen. Ereignisse in Bezug auf mögliche medikamenteninduzierte Leberschäden, welche das Hy's Law erfüllen und auf die alle folgenden Kriterien zutreffen: • ALT oder AST > 3-fach über ULN • totales Bilirubin > 2-fach über ULN • Fehlen erster Befunde bei Cholestase (d. h. keine wesentliche Zunahme der ALP) • keine andere Erklärung für abnorme Werte Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase). Außerhalb dieses Zeitraums sollte der Sponsor informiert werden. Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet.

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 4-428: FOCUS – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ 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
FOCUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-429: FOCUS – Ergebnisse für **„SUEs – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUEs – ITT						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	P + BSC	**Fremanezumab**		**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**vj. vs. mtl.**
		vj.	**mtl.**			
N	**277**	**276**	**285**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE						
n (%)	4 (1)	2 (< 1)	4 (1)	**RR**		
				0,50 [0,093; 2,717] 0,4237	0,97 [0,245; 3,848] 0,9677	1,94 [0,358; 10,489] 0,4431
				OR		
				0,50 [0,090; 2,742] 0,4233	0,97 [0,241; 3,924] 0,9677	1,95 [0,354; 10,734] 0,4427
				ARR		
				-0,01 [-0,024; 0,010] 0,4142	-0,00 [-0,020; 0,019] 0,9676	0,01 [-0,010; 0,024] 0,4345

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-430: FOCUS – Ergebnisse für **„SUEs – mITTc-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUEs – mITTc						
FOCUS	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**vj. vs. P**	**mtl. vs. P**	**mtl. vs. vj.**
		vj.	**mtl.**			
N	**83**	**86**	**92**	**-**		
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE						
n (%)	3 (4)	2 (2)	1 (1)	**RR**		
				0,64 [0,110; 3,753] 0,6241	0,30 [0,032; 2,835] 0,2939	0,47 [0,043; 5,062] 0,5315
				OR		
				0,63 [0,103; 3,900] 0,6238	0,29 [0,030; 2,874] 0,2920	0,46 [0,041; 5,184] 0,5310
				ARR		
				-0,01 [-0,064; 0,038] 0,6221	-0,03 [-0,071; 0,020] 0,2752	-0,01 [-0,051; 0,026] 0,5257

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, mITT = modified intention-to-treat, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, P = Placebo, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RR = relatives Risiko, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Statistische Auswertung basierend auf Vierfeldertafel.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

ITT

In der ITT war kein Behandlungsunterschied in Bezug auf SUEs zu verzeichnen (Tabelle 4-429)

mITTc

In der mITTc war kein Behandlungsunterschied in Bezug auf SUEs zu verzeichnen (Tabelle 4-430).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.61 TEV48125-CNS-30051 – Überlebensrate – RCT

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

Tabelle 4-431: TEV48125-CNS-30051-Studie – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen berichtet. Erhebungszeitraum: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-432: TEV48125-CNS-30051-Studie – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Überlebensrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Es verstarb kein Patient.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.62 TEV48125-CNS-30051– MMD – RCT

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

Tabelle 4-433: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung der durchschnittlichen MMD"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Bei CM Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Migräne mit oder ohne Aura auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. Bei EM Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Migräne mit oder ohne Aura auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Studienzeiträume [Tag 0 (Besuch 2) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Neue Patienten: Studienzeiträume [Tag -28 bis -1 (Besuch 1) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Es werden die Ergebnisse der in Monat 12 gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Deskriptive Beschreibung

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 4-434: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-435: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MMD – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	249	305	554	167	215	382
MW (SD)	17,0 (5,52)	16,0 (5,11)	16,4 (5,32)	9,2 (2,74)	9,0 (2,74)	9,1 (2,74)
n (vj.)	243	306	549	176	217	393
MW (SD)	16,9 (5,41)	16,1 (4,86)	16,4 (5,12)	9,2 (2,73)	9,3 (2,54)	9,2 (2,63)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	192	231	423	124	173	297
MW (SD)	-7,8 (6,98)	-8,2 (6,08)	-8,1 (6,50)	-4,5 (4,21)	-5,5 (3,99)	-5,1 (4,10)
n (vj.)	193	228	421	138	173	311
MW (SD)	-7,6 (6,88)	-7,0 (6,55)	-7,2 (6,70)	-5,5 (3,68)	-5,0 (3,78)	-5,2 (3,74)

MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die MMD nahmen über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-435). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -8,1 Tage (SD: 6,50) bzw. -5,1 Tage (SD: 4,10). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -7,2 Tage (SD: 6,70) bzw. -5,2 Tage (SD: 3,74).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.63 TEV48125-CNS-30051 – Klinisch relevante Reduktion der MMD – RCT

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

Tabelle 4-436: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Reduktion um ≥ 50 % der durchschnittlichen MMD"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Ein Migränetage ist unter Abschnitt 4.3.1.3.1.62 definiert. Es wurden die Patienten als Responder gewertet, die eine ≥ 50 %ige Reduktion der MMD zeigten. Erhebungszeitraum: Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Studienzeiträume [Tag 0 (Besuch 2) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Neue Patienten: Studienzeiträume [Tag -28 bis -1 (Besuch 1) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Es werden die Ergebnisse der in Monat 12 gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-437: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Reduktion um ≥ 50 % der durchschnittlichen MMD" 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Reduktion um ≥ 50 % der durchschnittlichen MMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Reduktion um ≥ 50 % der durchschnittlichen MMD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-438: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Anteil der Patient**en mit klinisch relevanter Reduktion um ≥ 50 % der durchschnittlichen MMD**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Reduktion um ≥ 50 % der durchschnittlichen MMD – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Monat 1						
n (mtl.)	249	305	554	167	215	382
Ja [n (%)]	112 (45)	151 (50)	263 (47)	95 (57)	120 (56)	215 (56)
Nein [n (%)]	137 (55)	154 (50)	291 (53)	72 (43)	95 (44)	167 (44)
n (vj.)	243	306	549	176	216	392
Ja [n (%)]	101 (42)	132 (43)	233 (42)	118 (67)	129 (60)	247 (63)
Nein [n (%)]	142 (58)	174 (57)	316 (58)	58 (33)	87 (40)	145 (37)
Monat 12						
n (mtl.)	195	238	433	125	174	299
Ja [n (%)]	106 (54)	141 (59)	247 (57)	72 (58)	131 (75)	203 (68)
Nein [n (%)]	89 (46)	97 (41)	186 (43)	53 (42)	43 (25)	96 (32)
n (vj.)	197	235	432	139	174	313
Ja [n (%)]	102 (52)	127 (54)	229 (53)	95 (68)	111 (64)	206 (66)
Nein [n (%)]	95 (48)	108 (46)	203 (47)	44 (32)	63 (36)	107 (34)

MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse/Responder/Non-Responder, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab
Quelle: Studienbericht [23]

Die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion um ≥ 50 % der durchschnittlichen MMD nahm über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline zu (Tabelle 4-438).

CM – monatliche Dosierung

In Monat 1 betrug die Anzahl an Respondern 263 von 554 Patienten (47 %) im Vergleich zu Monat 12 mit 247 von 433 Patienten (57 %).

CM – vierteljährliche Dosierung

In Monat 1 betrug die Anzahl an Respondern 233 von 549 Patienten (42 %) im Vergleich zu Monat 12 mit 229 von 432 Patienten (53 %).

EM – monatliche Dosierung

In Monat 1 betrug die Anzahl an Respondern 215 von 382 Patienten (56 %) im Vergleich zu Monat 12 mit 203 von 299 Patienten (68 %).

EM – vierteljährliche Dosierung

In Monat 1 betrug die Anzahl an Respondern 247 von 392 Patienten (63 %) im Vergleich zu Monat 12 mit 206 von 313 Patienten (66 %).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.64 TEV48125-CNS-30051 – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-439: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Schwere auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Studienzeiträume [Tag 0 (Besuch 2) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Neue Patienten: Studienzeiträume [Tag -28 bis -1 (Besuch 1) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Es werden die Ergebnisse der in Monat 12 gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Deskriptive Beschreibung

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 4-440: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-441: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen **Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	249	305	554	167	215	382
MW (SD)	16,8 (6,53)	15,8 (5,88)	16,3 (6,20)	8,8 (3,02)	8,3 (3,13)	8,5 (3,09)

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
n (vj.)	243	306	549	176	217	393
MW (SD)	16,5 (5,91)	15,9 (5,70)	16,2 (5,80)	8,5 (3,16)	8,6 (3,21)	8,6 (3,18)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	192	231	423	124	173	297
MW (SD)	-7,7 (6,79)	-7,9 (6,00)	-7,8 (6,36)	-4,4 (4,25)	-5,0 (3,91)	-4,8 (4,06)
n (vj.)	193	228	421	138	173	311
MW (SD)	-7,2 (6,50)	-7,1 (6,90)	-7,2 (6,71)	-5,1 (3,66)	-4,8 (3,74)	-4,9 (3,70)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Tage mit jeglichen Kopfschmerzen nahmen über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-441). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -7,8 Tage (SD: 6,36) bzw. -4,8 Tage (SD: 4,06). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -7,2 Tage (SD: 6,71) bzw. -4,9 Tage (SD: 3,70).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.65 TEV48125-CNS-30051 – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-442: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051-Studie	Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst [7]. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Schwere auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Studienzeiträume [Tag 0 (Besuch 2) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Neue Patienten: Studienzeiträume [Tag -28 bis -1 (Besuch 1) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Es werden die Ergebnisse der in Monat 12 gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> Deskriptive Beschreibung

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 4-443: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-444: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	249	305	554	167	215	382
MW (SD)	148,1 (115,38)	130,1 (90,13)	138,2 (102,55)	57,8 (28,19)	57,8 (29,14)	57,8 (28,69)

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
n (vj.)	243	306	549	176	217	393
MW (SD)	138,1 (101,34)	120,9 (77,62)	128,5 (89,23)	59,5 (33,23)	56,0 (28,91)	57,6 (30,93)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	192	231	423	124	173	297
MW (SD)	-60,4 (75,73)	-66,9 (72,74)	-64,0 (74,09)	-32,9 (37,08)	-39,0 (30,90)	-36,4 (33,69)
n (vj.)	193	228	421	138	173	311
MW (SD)	-57,0 (64,38)	-55,7 (70,87)	-56,3 (67,89)	-36,8 (27,74)	-30,4 (28,91)	-33,3 (28,53)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Stunden mit jeglichen Kopfschmerzen nahmen über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-444). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -64,0 Stunden (SD: 74,09) bzw. -36,4 Stunden (SD: 33,69). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -56,3 Stunden (SD: 67,89) bzw. -33,3 Stunden (SD: 28,53).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.66 TEV48125-CNS-30051 – MHD – RCT

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

Tabelle 4-445: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der MHD"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051-Studie	Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. Erhebungszeitraum: Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Studienzeiträume [Tag 0 (Besuch 2) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Neue Patienten: Studienzeiträume [Tag -28 bis -1 (Besuch 1) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Es werden die Ergebnisse der in Monat 12 gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-446: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-447: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MHD**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MHD – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	249	305	554	167	215	382
MW (SD)	14,3 (6,34)	12,9 (5,65)	13,5 (6,01)	7,7 (3,02)	7,1 (3,00)	7,4 (3,02)
n (vj.)	243	306	549	176	217	393
MW (SD)	14,2 (5,80)	13,3 (5,34)	13,7 (5,56)	7,3 (3,29)	7,5 (3,06)	7,4 (3,16)

MHD – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	192	231	423	124	173	297
MW (SD)	-6,7 (6,14)	-7,0 (5,35)	-6,8 (5,72)	-4,0 (3,85)	-4,4 (3,51)	-4,2 (3,65)
n (vj.)	193	228	421	138	173	311
MW (SD)	-6,7 (5,87)	-6,1 (5,85)	-6,4 (5,86)	-4,5 (3,46)	-4,3 (3,43)	-4,4 (3,44)

MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Tage mit jeglichen Kopfschmerzen nahmen über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-447). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -6,8 Tage (SD: 5,72) bzw. -4,2 Tage (SD: 3,65). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -6,4 Tage (SD: 5,86) bzw. -4,4 Tage (SD: 3,44).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.67 TEV48125-CNS-30051 – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – RCT

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

Tabelle 4-448: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes " Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Ein Tag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen ist unter Abschnitt 4.3.1.3.1.66 definiert. Es wurden die Patienten als Responder gewertet, die eine ≥ 50 %ige Reduktion der MHD zeigten. Erhebungszeitraum: Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Studienzeiträume [Tag 0 (Besuch 2) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Neue Patienten: Studienzeiträume [Tag -28 bis -1 (Besuch 1) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Es werden die Ergebnisse der in Monat 12 gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-449: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD" 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD" wird somit als „niedrig" eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-450: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Monat 1						
n (mtl.)	247	305	552	166	214	380
Ja [n (%)]	124 (50)	148 (49)	272 (49)	95 (57)	119 (56)	214 (56)
Nein [n (%)]	123 (50)	157 (51)	280 (51)	71 (43)	95 (44)	166 (44)
n (vj.)	243	306	549	175	216	391
Ja [n (%)]	117 (48)	148 (48)	265 (48)	114 (65)	134 (62)	248 (63)
Nein [n (%)]	126 (52)	158 (52)	284 (52)	61 (35)	82 (38)	143 (37)
Monat 12						
n (mtl.)	193	238	431	124	174	298
Ja [n (%)]	109 (56)	147 (62)	256 (59)	72 (58)	126 (72)	198 (66)
Nein [n (%)]	84 (44)	91 (38)	175 (41)	52 (42)	48 (28)	100 (34)
n (vj.)	197	235	432	138	174	312
Ja [n (%)]	106 (54)	126 (54)	232 (54)	93 (67)	119 (68)	212 (68)
Nein [n (%)]	91 (46)	109 (46)	200 (46)	45 (33)	55 (32)	100 (32)
MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab,						

N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse/Responder/Non-Responder, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab
Quelle: Studienbericht [23]

Die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion um ≥ 50 % der MHD nahm über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline zu (Tabelle 4-450).

CM – monatliche Dosierung

In Monat 1 betrug die Anzahl an Respondern 272 von 552 Patienten (49 %) im Vergleich zu Monat 12 mit 256 von 431 Patienten (59 %).

CM – vierteljährliche Dosierung

In Monat 1 betrug die Anzahl an Respondern 265 von 549 Patienten (48 %) im Vergleich zu Monat 12 mit 232 von 432 Patienten (54 %).

EM – monatliche Dosierung

In Monat 1 betrug die Anzahl an Respondern 214 von 380 Patienten (56 %) im Vergleich zu Monat 12 mit 198 von 298 Patienten (66 %).

EM – vierteljährliche Dosierung

In Monat 1 betrug die Anzahl an Respondern 248 von 391 Patienten (63 %) im Vergleich zu Monat 12 mit 212 von 312 Patienten (68 %).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.68 TEV48125-CNS-30051 – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-451: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051-Studie	Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst [7]. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. Erhebungszeitraum: Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Studienzeiträume [Tag 0 (Besuch 2) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Neue Patienten: Studienzeiträume [Tag -28 bis -1 (Besuch 1) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Es werden die Ergebnisse der in Monat 12 gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-452: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-453: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	249	305	554	167	215	382
MW (SD)	80,3 (74,24)	64,7 (46,42)	71,7 (60,97)	34,4 (23,82)	32,0 (25,09)	33,1 (24,54)

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
n (vj.)	243	306	549	176	217	393
MW (SD)	76,7 (69,22)	66,6 (62,27)	71,1 (65,57)	34,2 (31,88)	32,7 (24,48)	33,4 (28,01)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	192	231	423	124	173	297
MW (SD)	-32,4 (50,74)	-36,9 (39,23)	-34,9 (44,82)	-21,7 (28,79)	-22,8 (22,53)	-22,4 (25,29)
n (vj.)	193	228	421	138	173	311
MW (SD)	-37,3 (49,37)	-33,5 (41,64)	-35,2 (45,33)	-24,1 (24,98)	-20,2 (24,00)	-22,0 (24,48)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Stunden mit Kopfschmerzen mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen nahmen über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-453). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -34,9 Stunden (SD: 44,82) bzw. -35,2 Stunden (SD: 45,33). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -22,4 Stunden (SD: 25,29) bzw. -22,0 Stunden (SD: 24,48).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.69 TEV48125-CNS-30051 – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-454: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wie Photophobie, Phonophobie, Übelkeit oder Erbrechen (Auftreten während Kopfschmerzen) wurden anhand des elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Erhebungszeitraum: Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Studienzeiträume [Tag 0 (Besuch 2) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Neue Patienten: Studienzeiträume [Tag -28 bis -1 (Besuch 1) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Es werden die Ergebnisse der in Monat 12 gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-455: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit

Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-456: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	249	305	554	167	215	382
MW (SD)	9,3 (6,81)	8,3 (6,59)	8,7 (6,70)	4,6 (3,32)	4,4 (3,54)	4,5 (3,44)
n (vj.)	243	306	549	176	217	393

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
MW (SD)	8,6 (7,04)	8,3 (6,44)	8,4 (6,71)	4,3 (3,43)	4,8 (3,73)	4,6 (3,60)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	192	231	423	124	173	297
MW (SD)	-4,9 (5,77)	-4,7 (5,89)	-4,8 (5,83)	-2,4 (3,72)	-2,7 (3,55)	-2,6 (3,62)
n (vj.)	193	228	421	138	173	311
MW (SD)	-4,7 (5,80)	-4,0 (5,95)	-4,3 (5,89)	-3,0 (3,20)	-2,7 (4,23)	-2,8 (3,80)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Tabelle 4-457: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage mit Photophobie oder Phonophobie – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	249	305	554	167	215	382
MW (SD)	12,1 (8,14)	10,6 (7,47)	11,3 (7,81)	6,6 (3,85)	5,4 (4,28)	5,9 (4,13)
n (vj.)	243	306	549	176	217	393
MW (SD)	11,8 (7,97)	10,2 (7,50)	10,9 (7,75)	5,6 (4,10)	6,2 (4,13)	5,9 (4,13)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	192	231	423	124	173	297

Tage mit Photophobie oder Phonophobie – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
MW (SD)	-5,7 (7,11)	-5,9 (6,01)	-5,8 (6,52)	3,5 (4,18)	-3,3 (3,97)	-3,4 (4,05)
n (vj.)	193	228	421	138	173	311
MW (SD)	-5,3 (6,37)	-4,4 (6,29)	-4,8 (6,33)	-3,5 (3,78)	-3,4 (3,91)	-3,5 (3,85)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Tage mit Übelkeit oder Erbrechen nahmen über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-456). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -4,8 Tage (SD: 5,83) bzw. -2,6 Tage (SD: 3,62). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -4,3 Tage (SD: 5,89) bzw. -2,8 Tage (SD: 3,80).

Die Tage mit Photo- oder Phonophobie nahmen über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-457). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -5,8 Tage (SD: 6,52) bzw. -3,4 Tage (SD: 4,05). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -4,8 Tage (SD: 6,33) bzw. -3,5 Tage (SD: 3,85).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.70 TEV48125-CNS-30051 – MAHMD – RCT

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

Tabelle 4-458: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes " Mittlere Veränderung der MAHMD"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Die Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen wurde anhand des Kopfschmerztagebuches erfasst. Erhebungszeitraum: Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Studienzeiträume [Tag 0 (Besuch 2) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Neue Patienten: Studienzeiträume [Tag -28 bis -1 (Besuch 1) bis Tag 84 (Besuch 5), Tag 140 (Besuch 7) bis Tag 168 (Besuch 8) sowie Tag 308 (Besuch 13) bis Tag 336 (Besuch 14)] Es werden die Ergebnisse der in Monat 12 gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-459: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD" 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-460: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MAHMD**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAHMD – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	249	305	554	167	215	382
MW (SD)	13,0 (7,39)	13,4 (6,98)	13,2 (7,16)	8,1 (3,77)	7,9 (3,33)	8,0 (3,53)
n (vj.)	243	306	549	176	217	393
MW (SD)	13,8 (6,81)	13,3 (6,66)	13,5 (6,72)	8,2 (3,61)	8,0 (3,59)	8,1 (3,59)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	192	231	423	124	173	297
MW (SD)	-5,6 (6,49)	-6,8 (5,66)	-6,2 (6,07)	-3,8 (4,14)	-4,7 (4,23)	-4,4 (4,21)
n (vj.)	193	228	421	138	173	311
MW (SD)	-6,3 (6,79)	-5,7 (6,48)	-6,0 (6,62)	-4,8 (3,66)	-4,4 (3,73)	-4,6 (3,70)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die MAHMD nahmen über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-460). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -6,2 Tage (SD: 6,07) bzw. -4,4 Tage (SD: 4,21). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -6,0 Tage (SD: 6,62) bzw. -4,6 Tage (SD: 3,70).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.71 TEV48125-CNS-30051 – HIT-6 – RCT

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

Tabelle 4-461: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im HIT-6"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen in der klinischen Praxis und in klinischen Studien etabliert [16]. Der Fragebogen misst die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf die sozialen Fähigkeiten, Rollenfunktion, Vitalität, kognitive Funktion und psychische Belastbarkeit und erfasst demnach die subjektive Beurteilung der Kopfschmerzen durch den Patienten[18]. Er bewertet auch den Schweregrad der Kopfschmerzen. Der HIT-6 hat sich als zuverlässiges und valides Instrument zur Beurteilung der Auswirkungen von Kopfschmerzen bei Patienten mit Migräne erwiesen [17; 18]. Inhalt des innerhalb der TEV48125-CNS-30051-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: 1. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft sind die Schmerzen stark? 2. Wie oft werden Sie durch Kopfschmerzen in Ihren normalen täglichen Aktivitäten eingeschränkt, z. B. in der Hausarbeit, im Beruf, in der Schule/im Studium oder bei Kontakten und Unternehmungen mit anderen Menschen? 3. Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wünschen Sie sich, dass Sie sich hinlegen könnten? 4. Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen zu müde zum Arbeiten oder für Ihre täglichen Aktivitäten? 5. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen gereizt oder hatten alles satt? 6. Wie oft haben Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf die Arbeit oder die täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? Patienten bewerten diese 6 Fragen wie folgt (Gewichtung in Klammern): nie (6), selten (8), manchmal (10), sehr oft (11), immer (13). Der Gesamtscore beträgt 36 (keine Kopfschmerzen) bis 78 (sehr starke Kopfschmerzen) [19]. <u>Erhebungszeitraum:</u> Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Die Erfassung des HIT-6 erfolgte zu 2 Zeitpunkten: Monat 6 (Tag 168 ± 5 Tage) und Monat 11/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 336 ± 5 Tage). Neue Patienten: Die Erfassung des HIT-6 erfolgte zu 3 Zeitpunkten: Monat 0 (Tag 0), Monat 6 (Tag 168 ± 5 Tage) und Monat 11/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 336 ± 5 Tage). <u>Statistische Auswertung:</u> Deskriptive Beschreibung

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 4-462: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-463: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Veränderung im **HIT-6**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HIT-6 – FAS-Population			
TEV48125-CNS-30051	**CM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*
Baseline			
n (mtl.)	248	303	551
MW (SD)	64,5 (4,65)	64,5 (4,47)	64,5 (4,55)
n (vj.)	241	301	542
MW (SD)	63,9 (5,02)	64,5 (4,76)	64,2 (4,88)

HIT-6 – FAS-Population			
TEV48125-CNS-30051	**CM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*
Veränderung in Monat 12			
n (mtl.)	196	235	431
MW (SD)	-7,7 (7,75)	-9,0 (7,87)	-8,4 (7,83)
n (vj.)	196	231	427
MW (SD)	-7,2 (7,20)	-8,2 (8,03)	-7,7 (7,67)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen gemessen anhand des HIT-6 nahm über die Behandlungsperiode von 12 Monaten bei CM im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-463). Die mittlere Veränderung betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -8,4 Punkte (SD: 7,83). Die mittlere Veränderung unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -7,7 Punkte (SD: 7,67).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.72 TEV48125-CNS-30051 – MIDAS – RCT

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

Tabelle 4-464: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im MIDAS"

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>TEV48125-CNS-30051</td><td>
Beim MIDAS handelt es sich um einen Fragebogen mit 5 Items, bei dem die kopfschmerzbedingte Behinderung anhand der Tage beurteilt wird an denen der Patient in den vorangegangenen 3 Monaten Aktivitäten in 3 Domänen (Arbeit, Haushaltsarbeiten, Freizeit) nicht durchführen konnte. Er spiegelt demnach eine eher objektive Beurteilung der Kopfschmerzen wider [18]. Anhand des Gesamtscores der 5 Fragen aus Teil 1 wird die Behinderung eingestuft: ein Score von 0 – 5 entspricht Grad I (keine oder geringe Behinderung), ein Score von 6 – 10 entspricht Grad II (leichte Behinderung), ein Score von 11 – 20 entspricht Grad III (mittelschwere Behinderung) und ein Score ≥ 20 entspricht Grad IV (schwere Behinderung). Der MIDAS hat sich bei Migräne als verlässlich und aussagekräftig erwiesen und erbringt bei Migränefällen deutlich höhere Scores als bei Menschen ohne Migräne [41; 42].
Inhalt des innerhalb der TEV48125-CNS-30051-Studie verwendeten deutschen Fragebogens:
Der Patient wurde aufgefordert alle Kopfschmerzattacken der letzten 3 Monate zu bewerten. Konnten Aktivitäten in den letzten 3 Monaten nicht ausgeführt werden, wurde eine „0" eingetragen.
Teil 1
1. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit oder zur Schule gegangen?
2. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule wegen Ihrer Kopfschmerzen um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 1 angegeben haben, nicht dazu.)
3. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Arbeiten im Haushalt verrichten (wie Hausarbeit, Reparaturen im Haus, Einkaufen, sich um Kinder und Verwandte kümmern)?
4. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt wegen Ihrer Kopfschmerzen um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 3 angegeben haben, nicht dazu.)
5. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten teilnehmen?
Die Summe der Tage aus den Fragen 1 – 5 wurde gebildet.
Gesamtscore aus Frage 1 – 5:
<table>
<tr><th>MIDAS Grad</th><th>Definition</th><th>MIDAS Wert</th></tr>
<tr><td>I</td><td>Geringe oder keine Beeinträchtigung</td><td>0 – 5</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Leichte Beeinträchtigung</td><td>6 – 10</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Mäßige Beeinträchtigung</td><td>11 – 20</td></tr>
<tr><td>IV</td><td>Schwere Beeinträchtigung</td><td>21+</td></tr>
</table>
Zwei zusätzliche Fragen (a. und b.) sammeln Informationen über die Häufigkeit und Intensität der Kopfschmerzen. Diese gehen nicht in den oben genannten Gesamtscore mit ein, geben dem Arzt aber klinisch relevante Informationen. Diese können bei Therapieentscheidungen hilfreich
</td></tr>
</table>

Studie	Operationalisierung
	sein. Teil 2 e. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten hatten Sie Kopfschmerzen? (Falls die Kopfschmerzen länger als einen Tag anhielten, zählen Sie jeden einzelnen Tag.) f. Auf einer Skala von 0 – 10: Wie schmerzhaft waren diese Kopfschmerzen im Durchschnitt? (0 = überhaupt keine Schmerzen und 10 = unerträgliche Schmerzen) <u>Erhebungszeitraum:</u> Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Die Erfassung des MIDAS erfolgte zu 2 Zeitpunkten: Monat 6 (Tag 168 ± 5 Tage) und Monat 11/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 336 ± 5 Tage). Neue Patienten: Die Erfassung des MIDAS erfolgte zu 3 Zeitpunkten: Monat 0 (Tag 0), Monat 6 (Tag 168 ± 5 Tage) und Monat 11/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 336 ± 5 Tage). <u>Statistische Auswertung:</u> Deskriptive Beschreibung

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 4-465: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-466: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Veränderung im **MIDAS (Gesamtscore)**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS (Gesamtscore) – FAS-Population			
TEV48125-CNS-30051	**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline			
n (mtl.)	162	213	375
MW (SD)	40,0 (30,34)	37,4 (35,05)	38,6 (33,08)
n (vj.)	173	213	386
MW (SD)	34,8 (26,38)	41,3 (31,47)	38,4 (29,44)
Veränderung in Monat 12			
n (mtl.)	115	170	285
MW (SD)	-28,1 (29,41)	-27,0 (31,96)	-27,4 (30,91)
n (vj.)	134	163	297
MW (SD)	-23,9 (24,50)	-27,7 (28,94)	-26,0 (27,05)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die kopfschmerzbedingte Behinderung gemessen anhand des MIDAS (Gesamtscore) nahm über die Behandlungsperiode von 12 Monaten bei EM im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-913). Die mittlere Veränderung betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -27,4 Punkte (SD: 30,91). Die mittlere Veränderung unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -26,0 Punkte (SD: 27,05).

Tabelle 4-467: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Veränderung im **MIDAS (Grad der Behinderung)**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS (Grad der Behinderung) – FAS-Population

TEV48125-CNS-30051	**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline			
n (mtl.)	162	213	375
I [n (%)]	8 (5)	20 (9)	28 (7)
II [n (%)]	9 (8)	19 (9)	28 (7)
III [n (%)]	24 (15)	34 (16)	58 (15)
IV [n (%)]	121 (75)	140 (66)	261 (70)
n (vj.)	173	213	386
I [n (%)]	15 (9)	9 (4)	24 (6)
II [n (%)]	12 (7)	20 (9)	32 (8)
III [n (%)]	30 (17)	37 (17)	67 (17)
IV [n (%)]	116 (67)	147 (69)	263 (68)
Veränderung in Monat 12			
n (mtl.)	118	170	288
I [n (%)]	55 (47)	109 (64)	164 (57)
II [n (%)]	19 (16)	20 (12)	39 (14)
III [n (%)]	26 (22)	23 (14)	49 (17)
IV [n (%)]	19 (16)	18 (11)	37 (13)
n (vj.)	137	164	301
I [n (%)]	77 (56)	82 (50)	159 (53)
II [n (%)]	22 (16)	35 (21)	57 (19)
III [n (%)]	14 (10)	22 (13)	36 (12)
IV [n (%)]	24 (18)	25 (15)	49 (16)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Patienten erfuhren eine Verbesserung des Grades der Behinderung (Tabelle 4-464). Eine geringe oder keine Beeinträchtigung (Grad I) lag bei Baseline bei 7 % bzw. 6 % der Patienten unter monatlicher bzw. vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab vor. Nach 12-monatiger Behandlung beurteilten 57 % bzw. 53 % der Patienten unter monatlicher bzw. vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab den Grad der Behinderung als gering oder keine Beeinträchtigung (Grad I).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.73 TEV48125-CNS-30051 – VAS des EQ-5D-5L – RCT

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

Tabelle 4-468: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung der VAS des EQ-5D-5L"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Beim EQ-5D-5L handelt es sich um einen generischen (krankheitsübergreifenden) Fragebogen zum Selbstausfüllen durch den Patienten, mit dem der gesundheitliche Zustand über ein breites Spektrum an gesundheitlichen Problemen und Behandlungen beurteilt werden kann. Im ersten Abschnitt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von 5 Dimensionen beurteilt: Inhalt des innerhalb der TEV48125-CNS-30051-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: Der Patient bewertet den aktuellen Gesundheitszustand (von heute) anhand: 1. Beweglichkeit/Mobilität 2. Für sich selbst sorgen 3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten) 4. Schmerzen/körperliche Beschwerden 5. Angst/Niedergeschlagenheit Jeder Dimension wird ein Score von 1 bis 5 zugewiesen: (1) keine, (2) leichte, (3) mittelschwere, (4) schwere und (5) extreme Probleme. Der zweite Abschnitt umfasst eine vertikale visuelle Analogskala (VAS) von 20 cm Länge, deren Score von 0 (schlechteste Gesundheit) bis 100 (beste Gesundheit) reicht [43]. Im vorliegenden Dossier wird nur die VAS des EQ-5D-5L vorgelegt. <u>Erhebungszeitraum:</u> Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Die Erfassung des EQ-5D-5L erfolgte zu 2 Zeitpunkten: Monat 6 (Tag 168 ± 5 Tage) und Monat 11/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 336 ± 5 Tage). Neue Patienten: Die Erfassung des EQ-5D-5L erfolgte zu 3 Zeitpunkten: Monat 0 (Tag 0), Monat 6 (Tag 168 ± 5 Tage) und Monat 11/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 336 ± 5 Tage). <u>Statistische Auswertung:</u> Deskriptive Beschreibung

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 4-469: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-470: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „Veränderung der **VAS des EQ-5D-5L**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VAS des EQ-5D-5L – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	248	303	551	166	213	379
MW (SD)	70,6 (19,48)	72,8 (18,33)	71,8 (18,87)	77,6 (14,98)	80,0 (15,06)	79,0 (15,05)
n (vj.)	242	303	545	176	215	391
MW (SD)	73,0 (18,13)	71,5 (18,40)	72,2 (18,28)	80,2 (14,99)	76,6 (17,07)	78,2 (16,25)

VAS des EQ-5D-5L – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	196	237	433	128	177	305
MW (SD)	5,1 (20,49)	8,6 (18,41)	7,0 (19,43)	4,8 (15,61)	5,9 (16,08)	5,4 (15,87)
n (vj.)	199	235	434	141	175	316
MW (SD)	5,6 (18,54)	7,6 (20,21)	6,7 (19,46)	4,8 (16,30)	7,0 (16,03)	6,0 (16,16)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der VAS des EQ-5D-5L nahm über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline zu (Tabelle 4-470). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab 7,0 Punkte (SD: 19,43) bzw. 5,4 Punkte (SD: 15,87). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab 6,7 Punkte (SD: 19,46) bzw. 6,0 Punkte (SD: 16,16).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.74 TEV48125-CNS-30051 – WPAI – RCT

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

Tabelle 4-471: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im WPAI"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Mit der generischen (krankheitsübergreifenden) Version V2.1 des WPAI werden die Auswirkungen beurteilt, die die Gesundheit auf die Produktivität am Arbeitsplatz und auf die alltäglichen Tätigkeiten hat. Mit den krankheitsspezifischen Versionen des WPAI können Prüfärzte die Beeinträchtigungen der Produktivität und der Aktivität bei spezifischen Erkrankungen quantifizieren. Zuerst wird der Erwerbsstatus des Befragten ermittelt. Anschließend werden drei offene Fragen zu folgenden Punkten gestellt: (1) durch gesundheitliche Probleme (bzw. die spezifische Erkrankung) bedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz (in Stunden); (2) anderweitig bedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz (in Stunden); (3) tatsächliche Arbeitszeit (in Stunden). Zwei zusätzliche Fragen betreffen die gesundheitliche Beeinträchtigung der Produktivität, und zwar die Produktivität am Arbeitsplatz sowie die Produktivität bei alltäglichen Tätigkeiten außerhalb der Arbeit. Die einzelnen Items des WPAI werden auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 11 (vollständige Beeinträchtigung) eingestuft [20]. Inhalt des innerhalb der TEV48125-CNS-30051-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: 1. Arbeiten Sie momentan (bezahlte Arbeit)? Die nächsten Fragen betreffen die letzten sieben Tage: 2. Wie viele Arbeitsstunden haben Sie in den letzten sieben Tagen auf Grund Ihrer gesundheitlichen Probleme versäumt? 3. Wie viele Arbeitsstunden haben Sie in den letzten sieben Tagen aus anderen Gründen (wie z. B. Urlaub, Feiertage, Zeit zur Teilnahme an dieser Studie) versäumt? 4. Wie viele Stunden haben Sie in den letzten sieben Tagen tatsächlich gearbeitet? 5. Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Produktivität bei der Arbeit ausgewirkt? [Bewertung von 0 (keine Auswirkung) bis 10 (Arbeit verhindert)] 6. Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit? [Bewertung von 0 (keine Auswirkung) bis 10 (Arbeit verhindert)] Die Subskalen umfassen: 1. % der verpassten Arbeitszeit aufgrund von Kopfschmerzen (Absentismus) 2. % der Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen (Präsentismus) 3. % der Gesamtarbeitsbeeinträchtigung aufgrund von Kopfschmerzen 4. % der Aktivitätsbeeinträchtigung (Freizeitaktivitäten) aufgrund von Kopfschmerzen <u>Erhebungszeitraum:</u> Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Die Erfassung des WPAI erfolgte zu 2 Zeitpunkten: Monat 6 (Tag 168 ± 5 Tage) und Monat 11/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 336 ± 5 Tage). Neue Patienten: Die Erfassung des WPAI erfolgte zu 3 Zeitpunkten: Monat 0 (Tag 0), Monat 6 (Tag 168 ± 5 Tage) und Monat 11/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 336 ± 5 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3)

Studie	Operationalisierung
	gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.

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 4-472: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im WPAI“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im WPAI“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-473: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Absentismus) – ITT-Population"** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Absentismus) – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	164	216	380	127	156	283
MW (SD)	10,6 (16,60)	10,2 (18,24)	10,4 (17,53)	7,1 (13,02)	6,7 (12,83)	12,89 (0,77)
n (vj.)	173	217	390	130	172	302
MW (SD)	10,0 (19,23)	9,8 (17,73)	9,9 (18,39)	6,1 (14,03)	9,2 (16,52)	7,9 (15,54)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	120	151	271	90	118	208
MW (SD)	-2,2 (16,32)	-4,5 (22,76)	-3,5 (20,16)	-3,5 (16,51)	-3,9 (15,45)	-3,7 (15,88)
n (vj.)	130	156	286	93	127	220
MW (SD)	-0,5 (22,24)	-1,4 (15,49)	-1,0 (18,83)	-2,7 (12,17)	-4,6 (19,22)	-3,8 (16,60)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Beeinträchtigung der Produktivität am Arbeitsplatz gemessen anhand des WPAI nahm über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-473). In der Domain „Absentismus" betrug die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -3,5 Punkte (SD: 20,16) bzw. -3,7 Punkte (SD: 15,88). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -1,0 Punkte (SD: 18,83) bzw. -3,8 Punkte (SD: 16,60).

Tabelle 4-474: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Präsentismus) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Präsentismus) – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	163	212	375	127	155	282
MW (SD)	38,2 (22,42)	37,5 (23,11)	37,8 (22,79)	34,3 (23,25)	31,1 (21,67)	32,6 (22,41)
n (vj.)	170	215	385	129	170	299
MW (SD)	38,5 (24,34)	40,8 (23,18)	39,8 (23,68)	30,9 (23,00)	32,3 (23,48)	31,7 (23,25)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	119	146	265	89	117	206
MW (SD)	-16,0 (25,98)	-17,2 (27,18)	-16,6 (26,61)	-15,4 (27,88)	-16,3 (26,61)	-15,9 (27,10)
n (vj.)	127	156	283	93	125	218
MW (SD)	-12,4 (29,88)	-18,6 (28,61)	-15,8 (29,30)	-16,3 (29,00)	-16,7 (27,76)	-16,6 (28,23)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Beeinträchtigung der Produktivität am Arbeitsplatz gemessen anhand des WPAI nahm über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-474). In der Domain „Präsentismus“ betrug die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -16,6 Punkte (SD: 26,61) bzw. -15,9 Punkte (SD: 27,10). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -15,8 Punkte (SD: 29,30) bzw. -16,6 Punkte (SD: 28,23).

Tabelle 4-475: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Gesamteinschränkung) – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	163	212	375	127	155	282
MW (SD)	43,0 (24,90)	41,7 (24,69)	42,3 (24,76)	38,2 (25,02)	34,3 (23,52)	36,1 (24,24)
n (vj.)	170	215	385	129	170	299
MW (SD)	42,0 (25,97)	45,1 (24,89)	43,7 (25,38)	33,6 (25,05)	36,8 (25,50)	35,4 (25,31)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	119	146	265	89	117	206
MW (SD)	-17,0 (28,64)	-19,0 (28,60)	-18,1 (28,58)	-18,4 (30,27)	-17,6 (28,76)	-17,9 (29,14)
n (vj.)	127	156	283	93	125	218
MW (SD)	-12,3 (32,19)	-19,2 (29,20)	-16,1 (30,71)	-17,8 (31,42)	-19,0 (28,85)	-18,5 (29,91)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Beeinträchtigung der Produktivität am Arbeitsplatz gemessen anhand des WPAI nahm über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-475). In der Domain „Gesamteinschränkung“ betrug die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -18,1 Punkte (SD: 28,58) bzw. -17,9 Punkte (SD: 29,14). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -16,1 Punkte (SD: 30,71) bzw. -18,5 Punkte (SD: 29,91).

Tabelle 4-476: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT-Population“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	248	303	551	166	213	379
MW (SD)	45,6 (24,78)	45,6 (22,94)	45,6 (23,76)	37,3 (23,42)	35,2 (23,34)	36,1 (23,37)
n (vj.)	242	303	545	176	215	391
MW (SD)	46,4 (25,23)	44,7 (24,15)	45,4 (24,63)	36,0 (24,19)	36,3 (22,59)	36,2 (23,30)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	196	237	433	128	177	305
MW (SD)	-17,6 (31,40)	-20,6 (29,14)	-19,2 (30,19)	-19,1 (27,71)	-16,3 (26,41)	-17,4 (26,95)
n (vj.)	199	235	434	141	175	316
MW (SD)	-15,7 (28,43)	-20,4 (30,22)	-18,3 (29,48)	-19,6 (28,33)	-15,8 (29,05)	-17,5 (28,75)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Beeinträchtigung der Produktivität am Arbeitsplatz gemessen anhand des WPAI nahm über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-476). In der Domain „Aktivitätseinschränkung“ betrug die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -19,2 Punkte (SD: 30,19) bzw. -17,4 Punkte (SD: 26,95). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -18,3 Punkte (SD: 29,48) bzw. -17,5 Punkte (SD: 28,75).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.75 TEV48125-CNS-30051 – MSQoL – RCT

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

Tabelle 4-477: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im MSQoL"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051-Studie	Das MSQoL Questionnaire Version 2.1 ist ein 14-teiliger Fragebogen, der die Auswirkungen von Migräne und einer Migränebehandlung in Bezug auf die Lebensqualität eines Patienten in den letzten 4 Wochen untersucht. Es ist ein zuverlässiges und valides Instrument in der Beurteilung der Lebensqualität bei CM und EM [43]. Der MSQoL misst anhand von: • Domäne „Einschränkung der Rollenfunktion" 7 Items: Inwieweit ist die Ausübung normaler Aktivitäten durch Migräne eingeschränkt? • Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion" 4 Items: Inwieweit verhindert die Migräne einen normalen Grad an Aktivitäten? • Domäne „emotionale Funktion" 3 Items: Was sind die emotionalen Auswirkungen von Migräne? Inhalt des innerhalb der TEV48125-CNS-30051-Studie verwendeten deutschen Fragebogens: Der Patient bewertet alle Migräneanfälle in den letzten 4 Wochen mit (1) nie, (2) selten, (3) manchmal, (4) ziemlich oft, (5) meistens, (6) immer. 1. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihr Verhalten gegenüber Ihrer Familie, Freunden und anderen, die Ihnen nahestehen, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 2. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Freizeitbeschäftigungen, wie etwa Lesen oder körperliche Betätigung, beeinträchtigt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 3. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne Schwierigkeiten, Ihre Arbeit zu tun oder Ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 4. Wie oft hat Migräne Sie in den letzten 4 Wochen davon abgehalten, bei der Arbeit oder zu Hause so viel zu schaffen wie sonst? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 5. Wie oft hat Migräne in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf Ihre Arbeit oder täglichen Aktivitäten zu konzentrieren? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 6. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Migräne zu müde zur Arbeit oder für die täglichen Aktivitäten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 7. Wie oft haben Sie sich in den letzten 4 Wochen wegen Migräne weniger tatkräftig gefühlt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 8. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen von der Arbeit fernbleiben oder tägliche Aktivitäten absagen, weil Sie Migräne hatten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 9. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen, wenn Sie Migräne hatten, Hilfe benötigt bei der Bewältigung von Routineaufgaben wie alltäglichen Hausarbeiten, bei der Erledigung von Dingen, die getan werden mussten, beim Einkaufen oder sich um andere kümmern? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 10. Wie oft mussten Sie in den letzten 4 Wochen die Arbeit oder tägliche Aktivitäten unterbrechen, um etwas gegen Migränesymptome zu tun? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 11. Wie oft konnten Sie in den letzten 4 Wochen nicht an Aktivitäten mit anderen

Studie	Operationalisierung
	Menschen wie Festen oder Essen mit Freunden teilnehmen, weil Sie Migräne hatten? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 12. Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer Migräne frustriert oder hatten alles satt? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 13. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen das Gefühl, dass Sie anderen wegen Ihrer Migräne eine Last sind? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) 14. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen Angst, andere wegen Ihrer Migräne zu enttäuschen? (Wählen Sie bitte nur eine Antwort.) Die Scores werden umgewandelt und normiert und liegen im Bereich von 0 bis 100, wobei höhere Scores für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen. Erhebungszeitraum: Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: Die Erfassung des MSQoL erfolgte zu 2 Zeitpunkten: Monat 6 (Tag 168 ± 5 Tage) und Monat 11/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 336 ± 5 Tage). Neue Patienten: Die Erfassung des MSQoL erfolgte zu 3 Zeitpunkten: Monat 0 (Tag 0), Monat 6 (Tag 168 ± 5 Tage) und Monat 11/EOT/frühzeitige Beendigung der Studie (Tag 336 ± 5 Tage). Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-478: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-479: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	248	303	551	166	213	379
MW (SD)	47,8 (19,34)	48,5 (19,30)	48,2 (19,30)	56,1 (14,84)	57,0 (17,17)	56,6 (16,18)
n (vj.)	242	303	545	176	215	391
MW (SD)	48,9 (20,82)	48,1 (18,65)	48,5 (19,63)	58,2 (18,38)	55,7 (16,82)	56,8 (17,56)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	196	237	433	128	177	305
MW (SD)	25,1 (22,41)	26,5 (22,79)	25,8 (22,60)	24,5 (20,76)	27,0 (18,60)	26,0 (19,54)
n (vj.)	199	234	433	141	175	316
MW (SD)	22,4 (22,80)	25,9 (23,92)	24,3 (23,45)	23,0 (22,32)	25,9 (18,95)	24,6 (20,54)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Lebensqualität der Patienten gemessen anhand des MSQoL nahm über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline zu (Tabelle 4-479). In der Domain „Einschränkung der Rollenfunktion“ betrug die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab 25,8 Punkte (SD: 22,60) bzw. 26,0 Punkte (SD: 19,54). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab 24,3 Punkte (SD: 23,45) bzw. 24,6 Punkte (SD: 20,54).

Tabelle 4-480: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	248	303	551	166	213	379
MW (SD)	65,4 (21,50)	65,9 (22,47)	65,7 (22,02)	70,4 (18,58)	72,1 (18,21)	71,4 (18,37)
n (vj.)	242	303	545	176	215	391
MW (SD)	66,6 (23,70)	67,4 (20,92)	67,0 (22,19)	72,7 (20,18)	70,8 (18,02)	71,7 (19,02)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	196	237	433	128	177	305
MW (SD)	17,8 (20,73)	18,6 (23,43)	18,2 (22,23)	16,8 (19,17)	20,6 (17,46)	19,0 (18,26)
n (vj.)	199	234	433	141	175	316
MW (SD)	16,1 (21,14)	18,2 (21,39)	17,2 (21,28)	17,7 (20,08)	19,4 (16,68)	18,7 (18,27)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Lebensqualität der Patienten gemessen anhand des MSQoL nahm über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline zu (Tabelle 4-480). In der Domain „Verhinderung der Rollenfunktion“ betrug die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab 18,2 Punkte (SD: 22,23) bzw. 19,0 Punkte (SD: 18,26). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab 17,2 Punkte (SD: 21,28) bzw. 18,7 Punkte (SD: 18,27).

Tabelle 4-481: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MSQoL (Emotionale Verfassung) – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*
Baseline						
n (mtl.)	248	303	551	166	213	379
MW (SD)	56,0 (25,29)	56,4 (26,20)	56,2 (25,78)	64,1 (24,15)	64,7 (25,41)	64,5 (24,84)
n (vj.)	242	303	545	176	215	391
MW (SD)	57,1 (28,08)	56,8 (26,23)	56,9 (27,04)	64,5 (25,84)	64,5 (24,02)	64,5 (24,82)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	196	237	433	128	177	305
MW (SD)	23,3 (26,18)	26,9 (26,42)	25,3 (26,35)	23,1 (26,81)	27,1 (23,38)	25,4 (24,91)
n (vj.)	199	234	433	141	175	316
MW (SD)	22,7 (25,66)	24,9 (25,82)	23,9 (25,74)	24,3 (25,13)	24,3 (23,61)	24,3 (24,26)

mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die Lebensqualität der Patienten gemessen anhand des MSQoL nahm über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline zu (Tabelle 4-481). In der Domain „Emotionale Verfassung“ betrug die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab 25,3 Punkte (SD: 26,35) bzw. 25,4 Punkte (SD: 24,91). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab 23,9 Punkte (SD: 25,74) bzw. 24,3 Punkte (SD: 24,26).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.76 TEV48125-CNS-30051 – UEs – RCT

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

Tabelle 4-482: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "UEs"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und unbeabsichtigte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, deren Schweregrad sich im Verlauf der Studie entwickelte oder verschlechterte oder zu einer signifikanten Verschlechterung der untersuchten Erkrankung oder einer gleichzeitigen Erkrankung führte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte. Eine neue Erkrankung oder die Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung wurde als UE gewertet. Stabile chronische Erkrankungen (wie beispielsweise Arthritis), welche bereits vor der Studie vorhanden waren und sich während der Studie nicht verschlechterten, wurden nicht als UE betrachtet. Dementsprechend konnte ein UE Folgendes umfassen: • interkurrente Erkrankungen • körperliche Verletzungen • Ereignisse, die möglicherweise im Zusammenhang mit Begleitmedikationen standen • signifikante Verschlechterung (Veränderung in Art, Schweregrad oder Häufigkeit) der in der Studie untersuchten Erkrankung oder andere bereits bestehende Erkrankungen • Arzneimittelwechselwirkungen • Ereignisse, die während diagnostischer Verfahren oder während einer Auswaschphase (wash out phase) dieser Studie auftraten • Abnorme Laborergebnisse oder diagnostische Tests, die dazu führten, dass der Patient die Studie abbrach, welche mit klinischen Anzeichen und Symptomen oder einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) einhergingen, welche eine ärztliche Behandlung oder weitere diagnostische Aufarbeitung erforderten oder welche vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurden Hinweis: Abnorme Laborergebnisse oder diagnostische Tests beim Screening, die dazu führten, dass ein Patient nicht an der Studie teilnehmen konnte oder er keine Studienmedikation erhielt, wurden nicht als UEs gewertet. • Alle Ereignisse in Bezug auf mögliche medikamenteninduzierte Leberschäden mit Hyperbilirubinämie [definiert als AST oder ALT ≥ 3-fach über ULN plus entweder Gesamtbilirubin ≥ 2-fach über ULN oder INR > 1,5] oder Hy's Law erforderte sofortige Beendigung der Studienbehandlung und Berichterstattung als SUE Migräne-Exazerbationen, einschließlich akuter Kopfschmerzen, die eine Kopfschmerzmedikation erforderten, waren Teil der Wirksamkeitsbeurteilung in dieser Studie. Migräne-Exazerbationen (einschließlich akuter Kopfschmerzen) sollten nur dann als UE erfasst werden, wenn die Darstellung und/oder das Ergebnis schwerwiegender war als man normalerweise vom normalen Verlauf der Erkrankung erwarten würde oder wenn sie schwerwiegend genug waren, um eine stationäre Behandlung des Patienten zu erfordern. In diesem Fall wurden sie als SUE erfasst. Der Schweregrad von UEs wurde wie folgt eingeteilt:

Studie	Operationalisierung
	• Mild: keine Einschränkung üblicher Aktivitäten • Moderat: einige Einschränkung üblicher Aktivitäten • Schwer: nicht in der Lage übliche Aktivitäten auszuführen UEs von besonderem Interesse: • ophthalmische unerwünschte Ereignisse mit zumindest mäßigem Schweregrad • Ereignisse, die auf eine Medikamenten-induzierte Leberschädigung hinweisen (AST oder ALT ≥ 3-fach über ULN plus entweder Gesamtbilirubin ≥ 2-fach über ULN oder INR > 1,5) • Ereignisse, die das Hy's Law erfüllen • Anaphylaxie und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) kodiert. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase) Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-483: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-484: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**UEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs				
TEV48125-CNS-30051	**Behandlungsgruppen**			
	Fremanezumab			
	675/225/225 mg	**225/225/225 mg**	**675/P/P**	**Total**
N	**558**	**386**	**944**	**1888**
Patienten mit ≥ 1 UEs				
n (%)	499 (89)	323 (84)	785 (83)	1607 (85)
Anzahl der Patienten mit milden UEs				
n (%)	187 (34)	124 (32)	269 (28)	580 (31)
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs				
n (%)	250 (45)	164 (42)	424 (45)	838 (44)
Anzahl der Patienten mit schweren UEs				
n (%)	62 (11)	35 (9)	92 (10)	189 (10)
n = Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population Quelle: Studienbericht [23]				

Bei 89 %, 84 %, 83 % bzw. 85 % der Patienten trat unter 675/225/225 mg s.c., 2225/225/225 mg s.c., 675/P/P mg, bzw. Fremanezumab Total mindestens ein UE auf (Tabelle 4-484).

Durch die subkutane Applikation von Fremanezumab und der Tatsache, dass es sich um einen monoklonalen Antikörper handelt, ergeben sich folgende **UEs von besonderem Interesse**.

Tabelle 4-485: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**UEs von besonderem Interesse**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit ≥ 1 UEs von besonderem Interesse				
TEV48125-CNS-30051	**Behandlungsgruppen**			
	Fremanezumab			
	675/225/225 mg	**225/225/225 mg**	**675/P/P**	**Total**
N	**558**	**386**	**944**	**1888**
n (%)	15 (3)	15 (4)	28 (3)	58 (3)
n = Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population				

Patienten mit ≥ 1 UEs von besonderem Interesse				
TEV48125-CNS-30051	**Behandlungsgruppen**			
	Fremanezumab			
	675/225/225 mg	**225/225/225 mg**	**675/P/P**	**Total**
N	**558**	**386**	**944**	**1888**
Quelle: Studienbericht [23]				

Bei 3 %, 4 %, 3 % bzw. 35 % der Patienten traten unter 675/225/225 mg s.c., 2225/225/225 mg s.c., 675/P/P mg, bzw. Fremanezumab Total mindestens ein UE von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-485).

Im Folgenden werden **UEs gemäß Systemorganklasse** dargestellt.

Im Folgenden werden UEs gemäß Systemorganklasse dargestellt.

Tabelle 4-486: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**UEs gemäß Systemorganklassen**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs gemäß SOC (MedDRA)				
TEV48125-CNS-30051	**Behandlungsgruppen**			
	Fremanezumab			
	675/225/225 mg	**225/225/225 mg**	**675/P/P**	**Total**
N	**558**	**386**	**944**	**1888**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	337 (60)	221 (57)	498 (53)	1056 (56)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	278 (50)	182 (47)	438 (46)	898 (48)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	94 (17)	53 (14)	152 (16)	299 (16)
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	98 (18)	52 (13)	144 (15)	294 (16)
Verletzung, Vergiftung, und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	79 (14)	38 (10)	119 (13)	236 (13)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	70 (13)	39 (10)	118 (13)	227 (12)
Untersuchungen, n (%)	66 (12)	46 (12)	95 (10)	207 (11)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	41 (7)	27 (7)	77 (8)	145 (8)
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n	48 (9)	24 (6)	73 (8)	145 (8)

UEs gemäß SOC (MedDRA)				
TEV48125-CNS-30051	**Behandlungsgruppen**			
	Fremanezumab			
	675/225/225 mg	**225/225/225 mg**	**675/P/P**	**Total**
N	**558**	**386**	**944**	**1888**
(%)				
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	38 (7)	26 (7)	72 (8)	136 (7)
Gefäßerkrankungen, n (%)	17 (3)	16 (4)	36 (4)	69 (4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, n (%)	27 (5)	12 (3)	24 (3)	63 (3)
Augenerkrankungen, n (%)	13 (2)	9 (2)	28 (3)	50 (3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	15 (3)	10 (3)	25 (3)	50 (3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	10 (2)	9 (2)	30 (3)	49 (3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	14 (3)	11 (3)	23 (2)	48 (3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	16 (3)	2 (< 1)	22 (2)	40 (2)
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	9 (2)	5 (1)	22 (2)	36 (2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	13 (2)	10 (3)	9 (< 1)	32 (2)
Leber- und Gallenerkrankungen, n (%)	10 (2)	4 (1)	12 (1)	26 (1)
Herzerkrankungen	9 (2)	6 (2)	10 (1)	25 (1)
Endokrine Erkrankungen, n (%)	4 (< 1)	5 (1)	14 (1)	23 (1)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen, n (%)	0 (0)	1 (< 1)	4 (< 1)	5 (< 1)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen, n (%)	2 (< 1)	1 (< 1)	0 (0)	3 (< 1)
Chirurgische und medizinische Eingriffe, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (< 1)	2 (< 1)
n = Anzahl der Patienten mit UE, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population Quelle: Studienbericht [23]				

Am häufigsten traten UEs in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf (n = 1056 (56 %)) (Tabelle 4-486).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.77 TEV48125-CNS-30051 – Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT

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

Tabelle 4-487: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "Therapieabbrüche aufgrund von UEs"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.76) oder nach Ermessen des Prüfarztes erfolgten. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase) Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-488: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-489: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**Therapieabbrüche aufgrund von UEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbrüche aufgrund von UEs				
TEV48125-CNS-30051	**Behandlungsgruppen**			
	Fremanezumab			
	675/225/225 mg	**225/225/225 mg**	**675/P/P**	**Total**
N	**558**	**386**	**944**	**1888**
n (%)	19 (3)	18 (5)	39 (4)	76 (4)

n = Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UEs, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population

Quelle: Studienbericht [23]

Bei 3 %, 5 %, 4 % bzw. 4 % der Patienten führte unter 675/225/225 mg s.c., 2225/225/225 mg s.c., 675/P/P mg, bzw. Fremanezumab Total ein UE zum Therapieabbruch (Tabelle 4-489).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.78 TEV48125-CNS-30051 – SUEs – RCT

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

Tabelle 4-490: TEV48125-CNS-30051 – Operationalisierung des Endpunktes "SUEs"

Studie	Operationalisierung
TEV48125-CNS-30051	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig: • den Tod eines Patienten zur Folge haben • ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen Geplante Krankenhausaufenthalte vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten wurden nicht als SUE gewertet, es sei denn, die zu behandelnde Krankheit verschlechterte sich bereits während der Teilnahme des Patienten an dieser Studie. • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen • ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt, noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. Jegliche mutmaßliche Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation, wird als bedeutendes medizinisches Ereignis angesehen. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase). Außerhalb dieses Zeitraums sollte der Sponsor informiert werden. Statistische Auswertung: Deskriptive Beschreibung

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 4-491: TEV48125-CNS-30051 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ 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
TEV48125-CNS-30051	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HIT-6 Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-492: TEV48125-CNS-30051 – Ergebnisse für „**SUEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUEs				
TEV48125-CNS-30051	**Behandlungsgruppen**			
	Fremanezumab			
	675/225/225 mg	**225/225/225 mg**	**675/P/P**	**Total**
N	**558**	**386**	**944**	**1888**
n (%)	34 (6)	20 (5)	54 (6)	108 (6)

n = Anzahl der Patienten mit SUE, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population
Quelle: Studienbericht [23]

Bei 6 %, 5 %, 6 % bzw. 6 % der Patienten trat unter 675/225/225 mg s.c., 2225/225/225 mg s.c., 675/P/P mg, bzw. Fremanezumab Total ein SUE auf (Tabelle 4-492).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.79 LBR-101-021 – Überlebensrate – RCT

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

Tabelle 4-493: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“

Studie	Operationalisierung
LBR-101-021	Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen berichtet. Erhebungszeitraum: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. Statistische Auswertung: Die Ergebnisse wurden deskriptiv beschrieben.

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 4-494: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ 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
LBR-101-021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Überlebensrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Es verstarb kein Patient innerhalb der LBR-101-021-Studie.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.80 LBR-101-021 – MMD – RCT

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

Tabelle 4-495: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung der durchschnittlichen MMD"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-021	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuchs erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 80 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 72 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Besuch als fixe Effekte sowie die Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere zu Baseline als Kovariate.

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 4-496: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ 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
LBR-101-021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-497: LBR-101-021 – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MMD – ITT						
LBR-101-021	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**89**	**87**	**85**	**-**		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-5,07 (0,755) -6,56; -3,59	-6,80 (0,774) -8,32; -5,27	-7,08 (0,773) -8,60; -5,55	-1,72 [-3,65; 0,21] 0,0801	-2,00 [-3,93; -0,08] **0,0414**	-0,28 [-2,23; 1,67] 0,7776

hoch = Dosierung mit 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 675/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]

Patienten mit einer Fremanezumab-Gabe von 900/900/900 mg s.c. zeigten signifikant weniger Migränetage pro Monat (hohe Dosierung von 90/900/900 mg s.c. vs. P: LS MD = -2,00; 95 %-

KI [-3,93; -0,08]; p = 0,0414) (Tabelle 4-497). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (hohe Dosierung von 900/900/900 mg s.c. vs. niedrige Dosierung von 675/225/225 mg s.c.: LS MD = -0,28; 95 %-KI [-2,23; 1,67]; p = 0,7776).

Sensitivitätsanalysen
Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.81 LBR-101-021 – MHD – RCT

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

Tabelle 4-498: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der MHD"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-021	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 80 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 72 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • keine Kopfschmerzen • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Besuch als fixe Effekte sowie die Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere zu Baseline als Kovariate.

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 4-499: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ 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
LBR-101-021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-500: LBR-101-021 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MHD** – **ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MHD – ITT						
LBR-101-021	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**89**	**87**	**85**	-		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-4,20 (0,670) -5,52; -2,88	-6,04 (0,687) -7,39; -4,69	-6,16 (0,686) -7,51; -4,81	-1,84 [-3,54; -0,14] **0,0345**	-1,96 [-3,66; -0,26] **0,0237**	-0,12 [-1,84; 1,59] 0,8875

hoch = Dosierung mit 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 675/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]

Patienten mit einer Fremanezumab-Gabe von 675/225/225 mg s.c. oder 900/900/900 mg s.c. zeigten signifikant weniger MHD pro Monat (Tabelle 4-500). Der Behandlungsunterschied, unabhängig von der Fremanezumab-Dosierung, im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant zugunsten von Fremanezumab (niedrige Dosierung von 675/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = 1,84; 95 %-KI [-3,54; -0,14]; p = 0,0345; hohe Dosierung von 900/900/900 mg s.c. vs. P: LS MD = -1,96; 95 %-KI [-3,66; -0,26]; p = 0,0237). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (hohe Dosierung von 900/900/900 mg s.c. vs. niedrige Dosierung von 675/225/225 mg s.c.: LS MD = -0,12; 95 %-KI [-1,84; 1,59]; p = 0,8875).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.82 LBR-101-021 – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-501: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-021	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 80 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 72 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • keine Kopfschmerzen • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet.

Studie	Operationalisierung
	Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Besuch als fixe Effekte sowie die Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere zu Baseline als Kovariate.

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 4-502: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 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
LBR-101-021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-503: LBR-101-021 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT						
LBR-101-021	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**89**	**87**	**85**	**-**		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-37,10 (8,421) -53,68; -20,51	-59,84 (8,618) -76,81; -42,87	-67,51 (8,609) -84,46; -50,56	-22,74 [-44,28; -1,21] **0,0386**	-30,41 [-51,88; -8,95] **0,0057**	-7,67 [-29,34; 14,01] 0,4865

hoch = Dosierung mit 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 675/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]

Patienten mit einer Fremanezumab-Gabe von 675/225/225 mg s.c. oder 900/900/900 mg s.c. zeigten eine signifikant verkürzte Dauer von Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat (Tabelle 4-503). Der Behandlungsunterschied, unabhängig von der Fremanezumab-Dosierung, im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant zugunsten von Fremanezumab (niedrige Dosierung von 675/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = -22,74; 95 %-KI [-44,28; -1,21]; p = 0,0386; hohe Dosierung von 900/900/900 mg s.c. vs. P: LS MD = -30,41; 95 %-KI [-51,88; -8,95]; p = 0,0057). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (hohe Dosierung von 900/900/900 mg s.c. vs. niedrige Dosierung von 675/225/225 mg s.c.: LS MD = -7,67; 95 %-KI [-29,34; 14,01]; p = 0,4865).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.83 LBR-101-021 – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-504: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-021	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 80 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 72 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • keine Kopfschmerzen • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf oder - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet.

Studie	Operationalisierung
	Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Besuch als fixe Effekte sowie die Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere zu Baseline als Kovariate.

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 4-505: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ 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
LBR-101-021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-506: LBR-101-021 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – ITT						
LBR-101-021	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**89**	**87**	**85**	**-**		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-20,85 (6,171) -33,00; -8,70	-34,41 (6,335) -46,88; -21,93	-32,10 (6,313) -44,53; -19,67	-13,56 [-29,30; 2,19] 0,0912	-11,25 [-26,93; 4,44] 0,1591	2,31 [-13,57; 18,19] 0,7747

hoch = Dosierung mit 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 675/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]

Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat (niedrige Dosierung von 675/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = -13,56; 95 %-KI [-29,30; 2,19]; p = 0,0912; hohe Dosierung von 900/900/900 mg s.c. vs. P: LS MD = -11,25; 95 %-KI [-26,93; 4,44]; p = 0,1591; hohe Dosierung von 900/900/900 mg s.c. vs. niedrige Dosierung von 675/225/225 mg s.c.: LS MD = 2,31; 95 % KI [-13,57; 18,19]; p = 0,7747) (Tabelle 4-506).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.84 LBR-101-021 – MAHMD – RCT

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

Tabelle 4-507: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der MAHMD"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-021	Die Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen wurde anhand des Kopfschmerztagebuches erfasst. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Einnahme einer Migräneprophylaxe zu Baseline, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte sowie die Anzahl an Tagen mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen zu Baseline und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten.

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 4-508: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD" 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
LBR-101-021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD" wird somit als „niedrig" eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-509: LBR-101-021 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MAHMD – ITT-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAHMD – ITT						
LBR-101-021	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**89**	**87**	**85**	**-**		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-4,43 (0,715) -5,84; -3,02	-6,58 (0,734) -8,02; -5,14	-6,47 (0,734) -7,91; -5,02	-2,15 [-3,97; -0,34] **0,0201**	-2,04 [-3,85; -0,23] **0,0272**	-0,11 [-1,71; 1,94] 0,9017

hoch = Dosierung mit 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 675/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]

Patienten mit einer Fremanezumab-Gabe von 675/225/225 mg s.c. oder 900/900/900 mg s.c. nahmen signifikant weniger Akutmedikation ein (Tabelle 4-509). Der Behandlungsunterschied, unabhängig von der Fremanezumab-Dosierung, im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant zugunsten von Fremanezumab (niedrige Dosierung von 675/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = -2,15; 95 %-KI [-3,97; -0,34]; p = 0,0201; hohe Dosierung von 900/900/900 mg s.c. vs. P: LS MD = -2,04; 95 %-KI [-3,85; -0,23]; p = 0,0272). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (hohe Dosierung von 900/900/900 mg s.c. vs. niedrige Dosierung von 675/225/225 mg s.c.: LS MD = -0,11; 95 %-KI [-1,71; 1,94]; p = 0,9017).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.85 LBR101-021 – MIDAS – RCT

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

Tabelle 4-510: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im MIDAS"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-021	Beim MIDAS handelt es sich um einen Fragebogen mit 5 Items, bei dem die kopfschmerzbedingte Behinderung anhand der Tage beurteilt wird an denen der Patient in den vorangegangenen 3 Monaten Aktivitäten in 3 Domänen (Arbeit, Haushaltsarbeiten, Freizeit) nicht durchführen konnte. Er spiegelt demnach eine eher objektive Beurteilung der Kopfschmerzen wider [18]. Anhand des Gesamtscores der 5 Fragen aus Teil 1 wird die Behinderung eingestuft: ein Score von 0 – 5 entspricht Grad I (keine oder geringe Behinderung), ein Score von 6 – 10 entspricht Grad II (leichte Behinderung), ein Score von 11 – 20 entspricht Grad III (mittelschwere Behinderung) und ein Score ≥ 20 entspricht Grad IV (schwere Behinderung). Der MIDAS hat sich bei Migräne als verlässlich und aussagekräftig erwiesen und erbringt bei Migränefällen deutlich höhere Scores als bei Menschen ohne Migräne [41; 42]. Inhalt des innerhalb der LBT-101-021-Studie verwendeten Fragebogens: Der Patient wurde aufgefordert alle Kopfschmerzattacken der letzten 3 Monate zu bewerten. Konnten Aktivitäten in den letzten 3 Monaten nicht ausgeführt werden, wurde eine „0" eingetragen. 1. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit oder zur Schule gegangen? 2. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule wegen Ihrer Kopfschmerzen um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 1 angegeben haben, nicht dazu.) 3. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Arbeiten im Haushalt verrichten (wie Hausarbeit, Reparaturen im Haus, Einkaufen, sich um Kinder und Verwandte kümmern)? 4. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt wegen Ihrer Kopfschmerzen um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 3 angegeben haben, nicht dazu.) 5. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten teilnehmen? Die Summe der Tage aus den Fragen 1 – 5 wurde gebildet. Gesamtscore aus Frage 1 – 5: **MIDAS Grad** / **Definition** / **MIDAS Wert** I / Geringe oder keine Beeinträchtigung / 0 – 5 II / Leichte Beeinträchtigung / 6 – 10 III / Mäßige Beeinträchtigung / 11 – 20 IV / Schwere Beeinträchtigung / 21+ Erhebungszeitraum: Erfassung des MIDAS zu den 2 Zeitpunkten: Monat 0/Woche 0 (Tag 1 ± 3 Tage) und Monat 3/Woche 12 (Tag 85 ± 3 Tage).

Studie	Operationalisierung
	Statistische Auswertung: Die statistische Analyse erfolgte anhand von ANCOVA adjustiert für Medikation zu Baseline, Behandlung, Geschlecht als fixe Effekte und Anzahl der Jahre seit Beginn der Migräne und Migränetage zu Baseline als Kovariaten.

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 4-511: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ 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
LBR-101-021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-512: LBR-101-021 – Ergebnisse für „Veränderung im **MIDAS – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS – ITT						
LBR-101-021	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**89**	**87**	**85**	**-**		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE)	-20,48 (6,140)	-19,31 (6,347)	-16,72 (6,345)	1,17 [-14,22; 16,55]	3,76 [-11,43; 18,94]	2,59 [-13,05; 18,24]
95 %-KI	-32,59; -8,38	-31,83; -6,80	-29,23; -4,21			
				0,8813	0,626	0,7443

hoch = Dosierung mit 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 675/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA adjustiert für Medikation zu Baseline, Behandlung, Geschlecht als fixe Effekte und Anzahl der Jahre seit Beginn der Migräne und Migränetage zu Baseline als Kovariaten.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]

Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die kopfschmerzbedingte Behinderung gemessen anhand des MIDAS (niedrige Dosierung von 675/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = 1,17; 95 %-KI [-14,22; 16,55]; p = 0,8813; hohe Dosierung von 900/900/900 mg s.c. vs. P: LS MD = 3,76; 95 %-KI [-11,43; 18,94]; p = 0,626; hohe Dosierung von 900/900/900 mg s.c. vs. niedrige Dosierung von 675/225/225 mg s.c.: LS MD = 2,59; 95 %-KI [-13,05; 18,24]; p = 0,7443) (Tabelle 4-512).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.86 LBR-101-021 – UEs – RCT

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

Tabelle 4-513: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes "UEs"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-021	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und unbeabsichtigte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, deren Schweregrad sich im Verlauf der Studie entwickelte oder verschlechterte oder zu einer signifikanten Verschlechterung der untersuchten Erkrankung oder einer gleichzeitigen Erkrankung führte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte. Eine neue Erkrankung oder die Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung wurde als UE gewertet. Stabile chronische Erkrankungen (wie beispielsweise Arthritis), welche bereits vor der Studie vorhanden waren und sich während der Studie nicht verschlechterten, wurden nicht als UE betrachtet. Dementsprechend konnte beispielsweise ein UE Folgendes umfassen: • signifikante Verschlechterung (Veränderung in Art, Schweregrad oder Häufigkeit) der in der Studie untersuchten Erkrankung oder andere bereits bestehende Erkrankungen • interkurrente Erkrankungen • Ereignisse, die möglicherweise im Zusammenhang mit Begleitmedikationen standen Arzneimittelwechselwirkungen • körperliche Verletzungen oder Unfälle [Wenn bekannt ist, dass eine Erkrankung die Verletzung verursacht hat oder diese durch einen Unfall entstanden, werden die Krankheit und der Unfall als 2 getrennt medizinische Ereignisse gewertet (z. B. für einen Sturz infolge von Schwindel, sowohl "Schwindel" als auch "Sturz")] • Abnorme Laborergebnisse oder signifikante Veränderungen zu Baseline, welche vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurden Der Schweregrad von UEs wurde wie folgt eingeteilt: Mild: keine Einschränkung üblicher Aktivitäten Moderat: einige Einschränkung üblicher Aktivitäten Schwer: nicht in der Lage übliche Aktivitäten auszuführen Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) kodiert. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase) Statistische Auswertung: Die Ergebnisse wurden deskriptiv beschrieben.

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 4-514: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ 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
LBR-101-021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-515: LBR-101-021 – Ergebnisse für „**UEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs			
LBR-101-021	**Behandlungsgruppen**		
	Placebo	**Fremanezumab**	
		niedrig	**hoch**
N	**89**	**88**	**86**
n (%)	36 (40)	47 (53)	41 (48)
hoch = Dosierung mit 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab, n = Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 675/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]			

Bei 40 %, 53 % und 48 % der Patienten traten unter Placebo, 675/225/225 mg s.c. und 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab mindestens ein UE auf (Tabelle 4-515).

Im Folgenden werden UEs gemäß Systemorganklasse dargestellt.

Tabelle 4-516: LBR-101-021 – Ergebnisse für „**UEs gemäß Systemorganklassen**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs gemäß SOC (MedDRA)			
LBR-101-021	**Behandlungsgruppen**		
	Placebo	**Fremanezumab**	
		niedrig	**hoch**
N	**89**	**88**	**86**
n (%)	36 (40)	47 (53)	41 (48)
Herzerkrankungen, n (%)	1 (1)	2 (2)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Augenerkrankungen, n (%)	3 (3)	3 (3)	1 (1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, n (%)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	3 (3)	2 (2)	2 (2)
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	2 (2)	4 (5)	3 (3)
Chirurgische und medizinische Eingriffe, n (%)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Gefäßerkrankungen, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	7 (8)	13 (15)	14 (16)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	10 (11)	15 (17)	10 (12)

UEs gemäß SOC (MedDRA)			
LBR-101-021	**Behandlungsgruppen**		
	Placebo	**Fremanezumab**	
		niedrig	**hoch**
N	**89**	**88**	**86**
Verletzung, Vergiftung, und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	3 (3)	4 (5)	4 (5)
Untersuchungen, n (%)	2 (2)	6 (7)	5 (6)
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	4 (4)	5 (6)	6 (7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	6 (7)	5 (6)	9 (10)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	2 (2)	9 (10)	6 (7)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	2 (2)	6 (7)	4 (5)
hoch = Dosierung mit 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 675/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]			

Die häufigsten UEs bei 17 % der Patienten traten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf (Tabelle 4-516).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.87 LBR-101-021 – Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT

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

Tabelle 4-517: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes "Therapieabbrüche aufgrund von UEs"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-021	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.86) oder nach Ermessen des Prüfarztes erfolgten. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase) Statistische Auswertung: Die Ergebnisse wurden deskriptiv beschrieben.

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 4-518: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" 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
LBR-101-021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-519: LBR-101-021 – Ergebnisse für „**Therapieabbrüche aufgrund von UEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs, die zu einem Therapieabbruch führten			
LBR-101-021	**Behandlungsgruppen**		
	Placebo	**Fremanezumab**	
		niedrig	**hoch**
N	**89**	**88**	**86**
n (%)	1 (1)	4 (5)	3 (3)
hoch = Dosierung mit 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab, n = Anzahl der Patienten mit UE, das zu Therapieabbruch führte, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 675/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]			

Bei 1 %, 5 % und 3 % der Patienten traten unter Placebo, 675/225/225 mg s.c. und 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab ein UE auf, welches zu einem Therapieabbruch führte (Tabelle 4-519).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.88 LBR-101-021 – SUEs – RCT

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

Tabelle 4-520: LBR-101-021 – Operationalisierung des Endpunktes "SUEs"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-021	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig: • den Tod eines Patienten zur Folge haben • ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen Geplante Krankenhausaufenthalte vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten wurden nicht als SUE gewertet, es sei denn, die zu behandelnde Krankheit verschlechterte sich bereits während der Teilnahme des Patienten an dieser Studie • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen • ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt, noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. Beispielsweise umfasste dies: allergische Bronchospasmen, die eine Behandlung in der Notaufnahme erforderten, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten oder der Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase). Außerhalb dieses Zeitraums sollte der Sponsor informiert werden. Statistische Auswertung: Die Ergebnisse wurden deskriptiv beschrieben.

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 4-521: LBR-101-021 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ 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
LBR-101-021	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-522: LBR-101-021 – Ergebnisse für „**SUEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUEs			
LBR-101-021	**Behandlungsgruppen**		
	Placebo	**Fremanezumab**	
		niedrig	**hoch**
N	**89**	**88**	**86**
n (%)	1 (1)	1 (1)	2 (2)

hoch = Dosierung mit 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten mit UE, das zu Therapieabbruch führte, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 675/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]

Bei 1 %, 1 % und 2 % der Patienten trat unter Placebo, 675/225/225 mg s.c. und 900/900/900 mg s.c. Fremanezumab mindestens ein SUE auf (Tabelle 4-522).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.89 LBR-101-022 – Überlebensrate – RCT

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

Tabelle 4-523: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“

Studie	Operationalisierung
LBR-101-022	Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen berichtet. Erhebungszeitraum: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. Statistische Auswertung: Die Ergebnisse wurden deskriptiv beschrieben.

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 4-524: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überlebensrate“ 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
LBR-101-022	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Überlebensrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Es verstarb kein Patient innerhalb der LBR-101-022-Studie.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.90 LBR-101-022 – MMD – RCT

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

Tabelle 4-525: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung der durchschnittlichen MMD"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-022	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 80 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 72 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an mindestens 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) auf - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen jeglicher Dauer auf und der Tag lag unmittelbar vor bzw. nach einem Tag, der die ersten 3 Kriterien in dieser Liste erfüllt (1 Tag vor oder 1 Tag nach) Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, Besuch, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Besuch als fixe Effekte sowie die Anzahl an Migränetagen zu Baseline uns Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate.

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 4-526: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ 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
LBR-101-022	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der durchschnittlichen MMD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-527: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Veränderung der durchschnittlichen **MMD– ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MMD – ITT						
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**104**	**95**	**96**	-		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-3,46 (0,530) -4,50; -2,41	-6,27 (0,553) -7,35; -5,18	-6,09 (0,533) -7,14; -5,05	-2,81 [-4,07; -1,55] **< 0,0001**	-2,64 [-3,90; -1,38] **< 0,0001**	0,17 [-1,13; 1,47] 0,7937

hoch = Dosierung mit 675/675/675 mg Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]

Patienten zeigten unabhängig von der Fremanezumab-Dosierung signifikant weniger Migränetage pro Monat (Tabelle 4-527). Der Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Fremanezumab (niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = -2,81; 95 %-KI [-4,07; -1,55]; p < 0,0001; hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. P: LS MD = -2,64; 95 %-KI [-3,90; -1,38]; p < 0,0001). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c.: LS MD = 0,17; 95 %-KI [-1,13; 1,47]; p = 0,7937).

Sensitivitätsanalysen
Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.91 LBR-101-022 – MHD – RCT

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

Tabelle 4-528: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der MHD"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-022	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 80 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 72 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • keine Kopfschmerzen • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, Besuch, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Besuch als fixe Effekte sowie die Anzahl an Migränetagen zu Baseline uns Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate.

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 4-529: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ 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
LBR-101-022	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MHD“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-530: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MHD** – **ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MHD – ITT						
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**104**	**95**	**96**	**-**		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-3,52 (0,455) -4,41; -2,62	-5,36 (0,474) -6,29; -4,43	-5,48 (0,456) -6,38; -4,59	-1,84 [-2,91; -0,78] **0,0008**	-1,97 [-3,04; -0,90] **0,0003**	-0,12 [-1,22; 0,97] 0,8238

hoch = Dosierung mit 675/675/675 mg Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

MHD – ITT						
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**104**	**95**	**96**	**-**		
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]						

Patienten mit einer Fremanezumab-Gabe von 225/225/225 mg s.c. oder 675/675/675 mg zeigten signifikant weniger MHD pro Monat (Tabelle 4-530). Der Behandlungsunterschied, unabhängig von der Fremanezumab-Dosierung, im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant zugunsten von Fremanezumab (niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = -1,84; 95 %-KI [-2,91; -0,78]; p = 0,0008; hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. P: LS MD = -1,97; 95 %-KI [-3,04; -0,90]; p = 0,0003). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c.: LS MD = -0,12; 95 %-KI [-1,22; 0,97]; p = 0,8238).

Sensitivitätsanalysen
Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.92 LBR-101-022 – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-531: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-022	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 80 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 72 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • keine Kopfschmerzen • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, Besuch, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Besuch als fixe Effekte sowie die Anzahl an Migränetagen zu Baseline uns Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate.

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 4-532: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ 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
LBR-101-022	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-533: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere – ITT						
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**104**	**95**	**96**	**-**		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-23,15 (5,317) -33,61; -12,68	-45,32 (5,542) -56,23; -34,42	-44,97 (5,343) -55,48; -34,45	-22,18 [-34,91; -9,44] **0,0007**	-21,82 [-34,54; -9,10] **0,0008**	0,36 [-12,70; 13,42] 0,9569

hoch = Dosierung mit 675/675/675 mg Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]

Patienten mit einer Fremanezumab-Gabe von 225/225/225 mg s.c. oder 675/675/675 mg zeigten eine signifikant verkürzte Dauer von Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat (Tabelle 4-536). Der Behandlungsunterschied, unabhängig von der Fremanezumab-Dosierung, im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant zugunsten von Fremanezumab (niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = -22,18; 95 %-KI [-34,91; -9,44]; p = 0,0007; hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. P: LS MD = -21,82; 95 %-KI [-34,54; -9,10]; p = 0,0008). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c.: LS MD = 0,36; 95 %-KI [-12,70; 13,42]; p = 0,9569).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.93 LBR-101-022 – Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-534: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-022	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wurden ebenfalls anhand eines elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Patienten erhielten zur Anwendung des elektronischen Kopfschmerztagebuchs eine umfassende Schulung durch das Studienpersonal. Hierbei wurde auf ein sorgfältiges und tägliches Eintragen der auftretenden Kopfschmerzen im Tagebuch hingewiesen. Kumulativ war während der Run-in-Phase eine mindestens 80 %ige Compliance jedes Patienten erforderlich, um die Studie fortzusetzen. An jedem Tag wurde der Patient automatisch aufgefordert, die Daten der letzten 24 Stunden in das Tagebuch einzutragen. Dies beinhaltete Fragen in Bezug auf die Leistung bei der Arbeit, in der Schule und im Haushalt (d. h. funktionelle Bewertungen). Patienten, die am Vortag Kopfschmerzen eintrugen, wurden am Folgetag über den Verlauf der Kopfschmerzen befragt (d. h. Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen, Anwesenheit von assoziierten Symptomen und Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation). Wenn ein Patient den Tagebucheintrag für den vorangegangenen Tag nicht abschloss, wurde der Patient beim nächsten Zugriff auf das elektronische Tagebuch zur Eingabe aufgefordert. Waren mehr als 72 Stunden seit dem letzten Tagebucheintrag vergangen, konnten die Informationen nicht mehr nachgetragen werden und der Tag wurde als „fehlend" vermerkt. Die Bewertung der Schwere und der Dauer des Kopfschmerzes für jeden Tag wurde ebenfalls im elektronischen Tagebuch erfasst. Die Gesamtdauer des Kopfschmerzes wurde sowohl in Stunden als auch in der Anzahl der Stunden mit mindestens mäßigem Kopfschmerz erfasst. Sofern Kopfschmerzen angegeben wurden, wurde der Schweregrad der Kopfschmerzen vom Patienten subjektiv wie folgt bewertet: • keine Kopfschmerzen • leichte Kopfschmerzen • mäßige Kopfschmerzen • starke Kopfschmerzen Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat: - an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf <u>Erhebungszeitraum:</u> Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. <u>Statistische Auswertung:</u> MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, Besuch, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Besuch als fixe Effekte sowie die Anzahl an Migränetagen zu Baseline uns Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate.

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 4-535: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen“ 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
LBR-101-022	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-536: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen – ITT						
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**104**	**95**	**96**	**-**		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-15,40 (3,468) -22,22; -8,57	-28,04 (3,630) -35,19; -20,90	-26,20 (3,487) -33,06; -19,34	-12,65 [-20,95; -4,34] **0,003**	-10,80 [-19,09; -2,52] **0,0108**	1,84 [-6,67; 10,35] 0,6703

hoch = Dosierung mit 675/675/675 mg Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]

Patienten mit einer Fremanezumab-Gabe von 225/225/225 mg s.c. oder 675/675/675 mg zeigten eine signifikant verkürzte Dauer von mäßigen oder schweren Kopfschmerzen pro Monat (Tabelle 4-536). Der Behandlungsunterschied, unabhängig von der Fremanezumab-Dosierung, im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant zugunsten von Fremanezumab (niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = -12,65; 95 %-KI [-20,95; -4,34]; p = 0,003; hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. P: LS MD = -10,80; 95 %-KI [-19,09; -2,52]; p = 0,0108). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c.: LS MD = 1,84; 95 %-KI [-6,67; 10,35]; p = 0,6703).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.94 LBR-101-022 – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat – RCT

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

Tabelle 4-537: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-022	Kopfschmerz- und deren Begleitsymptome wie Photophobie, Phonophobie, Übelkeit oder Erbrechen (Auftreten während Kopfschmerzen) wurden anhand des elektronischen Kopfschmerztagebuches erfasst [7]. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, Besuch, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Besuch als fixe Effekte sowie die Anzahl an Migränetagen zu Baseline uns Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate.

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 4-538: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie" 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
LBR-101-022	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen oder Photophobie oder Phonophobie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-539: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT						
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**104**	**95**	**96**	**-**		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-2,42 (0,375) -3,12; -1,72	-3,90 (0,372) -4,63; -3,16	-3,20 (0,358) -3,91; -2,50	-1,47 [-2,32; -0,63] **0,0007**	-0,78 [-1,63; 0,06] 0,0696	0,69 [-0,18; 1,56] 0,1184

hoch = Dosierung mit 675/675/675 mg Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]

Patienten mit einer Fremanezumab-Gabe von 225/225/225 mg s.c. zeigten signifikant weniger Tage mit Übelkeit oder Erbrechen pro Monat (Tabelle 4-539). Der Behandlungsunterschied der niedrigen Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. im Vergleich zu Placebo zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Fremanezumab (niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = -1,47; 95 %-KI [-2,32; -0,63]; p = 0,0007). Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der hohen Dosierung und Placebo sowie den beiden verschiedenen Fremanezumab-Dosierungen (hohe Dosierung von 6675/675/675 mg vs. P: LS MD = -0,78; 95 %-KI [-1,63; 0,06]; p = 0,0696; hohe Dosierung von 6675/675/675 mg vs. niedrige Dosierung von 675/225/225 mg s.c.: LS MD = 0,69; 95 %-KI [-0,18; 1,56]; p = 0,1184).

Sensitivitätsanalysen
Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

Tabelle 4-540: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie – ITT-Population**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tagen mit Photo- oder Phonophobie – ITT						
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**104**	**95**	**96**	**-**		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-2,78 (0,455) -3,68; -1,88	-4,21 (0,475) -5,14; -3,27	-4,00 (0,457) -4,90; -3,10	-1,43 [-2,51; -0,35] **0,0097**	-1,22 [-2,30; -0,14] **0,027**	0,21 [-0,90; 1,32] 0,7122

hoch = Dosierung mit 675/675/675 mg Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]

Patienten mit einer Fremanezumab-Gabe von 225/225/225 mg s.c. oder 675/675/675 mg zeigten signifikant weniger Tage mit Photo- oder Phonophobie pro Monat (Tabelle 4-540). Der Behandlungsunterschied, unabhängig von der Fremanezumab-Dosierung, im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant zugunsten von Fremanezumab (niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = -1,43; 95 %-KI [-2,51; -0,35]; p = 0,0097; hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. P: LS MD = -1,22; 95 %-KI [-2,30; -0,14]; p = 0,027). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c.: LS MD = 0,21; 95 %-KI [-0,90; 1,32]; p = 0,7122).

Sensitivitätsanalysen
Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.95 LBR-101-022 – MAHMD – RCT

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

Tabelle 4-541: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes "Mittlere Veränderung der MAHMD"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-022	Die Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen wurde anhand des Kopfschmerztagebuches erfasst. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 5)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, Besuch, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Besuch als fixe Effekte sowie die Anzahl an Migränetagen zu Baseline uns Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate.

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 4-542: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD" 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
LBR-101-022	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD" wird somit als „niedrig" eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der MAHMD" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-543: LBR-101-022 – Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der **MAHMD – ITT-Population**" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MAHMD – ITT						
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**104**	**95**	**96**	**-**		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-3,10 (0,455) -4,00; -2,21	-4,86 (0,477) -5,80; -3,92	-4,80 (0,460) -5,70; -3,90	-1,76 [-2,86; -0,66] **0,0018**	-1,70 [-2,80; -0,60] **0,0026**	0,06 [-1,07; 1,20] 0,9125

hoch = Dosierung mit 675/675/675 mg Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]

Patienten mit einer Fremanezumab-Gabe von 225/225/225 mg s.c. oder 675/675/675 mg nahmen signifikant weniger Akutmedikation ein (Tabelle 4-543). Der Behandlungsunterschied, unabhängig von der Fremanezumab-Dosierung, im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant zugunsten von Fremanezumab (niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = -1,76; 95 %-KI [-2,86; -0,66]; p = 0,0018; hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. P: LS MD = -1,70; 95 %-KI [-2,80; -0,60]; p = 0,0026). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c.: LS MD = 0,06; 95 %-KI [-1,07; 1,20]; p = 0,9125).

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.96 LBR101-022 – MIDAS – RCT

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

Tabelle 4-544: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung im MIDAS"

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>LBR-101-022</td><td>
Beim MIDAS handelt es sich um einen Fragebogen mit 5 Items, bei dem die kopfschmerzbedingte Behinderung anhand der Tage beurteilt wird an denen der Patient in den vorangegangenen 3 Monaten Aktivitäten in 3 Domänen (Arbeit, Haushaltsarbeiten, Freizeit) nicht durchführen konnte. Er spiegelt demnach eine eher objektive Beurteilung der Kopfschmerzen wider [18]. Anhand des Gesamtscores der 5 Fragen aus Teil 1 wird die Behinderung eingestuft: ein Score von 0 – 5 entspricht Grad I (keine oder geringe Behinderung), ein Score von 6 – 10 entspricht Grad II (leichte Behinderung), ein Score von 11 – 20 entspricht Grad III (mittelschwere Behinderung) und ein Score ≥ 20 entspricht Grad IV (schwere Behinderung). Der MIDAS hat sich bei Migräne als verlässlich und aussagekräftig erwiesen und erbringt bei Migränefällen deutlich höhere Scores als bei Menschen ohne Migräne [41; 42].
Inhalt des innerhalb der LBR-101-021-Studie verwendeten deutschen Fragebogens:
Der Patient wurde aufgefordert alle Kopfschmerzattacken der letzten 3 Monate zu bewerten. Konnten Aktivitäten in den letzten 3 Monaten nicht ausgeführt werden, wurde eine „0" eingetragen.
1. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit oder zur Schule gegangen?
2. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule wegen Ihrer Kopfschmerzen um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 1 angegeben haben, nicht dazu.)
3. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Arbeiten im Haushalt verrichten (wie Hausarbeit, Reparaturen im Haus, Einkaufen, sich um Kinder und Verwandte kümmern)?
4. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt wegen Ihrer Kopfschmerzen um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 3 angegeben haben, nicht dazu.)
5. An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten teilnehmen?
Die Summe der Tage aus den Fragen 1 – 5 wurde gebildet.
Gesamtscore aus Frage 1 – 5:
<table>
<tr><th>MIDAS Grad</th><th>Definition</th><th>MIDAS Wert</th></tr>
<tr><td>I</td><td>Geringe oder keine Beeinträchtigung</td><td>0 – 5</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Leichte Beeinträchtigung</td><td>6 – 10</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Mäßige Beeinträchtigung</td><td>11 – 20</td></tr>
<tr><td>IV</td><td>Schwere Beeinträchtigung</td><td>21+</td></tr>
</table>

Erhebungszeitraum: Erfassung des MIDAS zu den 2 Zeitpunkten: Monat 0/Woche 0 (Tag 1 ± 3 Tage) und Monat 3/Woche 12 (Tag 85 ± 3 Tage).
</td></tr>
</table>

Studie	Operationalisierung
	Statistische Auswertung: Die statistische Analyse erfolgte anhand von ANCOVA adjustiert für Medikation zu Baseline, Behandlung, Geschlecht als fixe Effekte und Anzahl der Jahre seit Beginn der Migräne und Migränetage zu Baseline als Kovariaten.

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 4-545: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ 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
LBR-101-022	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-546: LBR-101-022 – Ergebnisse für „**Veränderung im MIDAS**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIDAS – ITT						
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**			**Vergleich LS MD [95 %-KI] p-Wert**		
	Placebo	**Fremanezumab**		**niedrig vs. P**	**hoch vs. P**	**hoch vs. niedrig**
		niedrig	**hoch**			
N	**104**	**95**	**96**	**-**		
Änderung in Monat 3						
LS MW (SE) 95 %-KI	-9,73 (5,459) -20,48; 1,02	-24,23 (5,598) -35,25; -13,20	-24,93 (5,493) -35,75; -14,11	-14,50 [-26,79; -2,20] **0,021**	-15,20 [-27,62; -2,78] **0,0166**	-0,70 [-13,30; 11,90] 0,9128

hoch = Dosierung mit 675/675/675 mg Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall

Statistische Auswertung basierend auf ANCOVA adjustiert für Medikation zu Baseline, Behandlung, Geschlecht als fixe Effekte und Anzahl der Jahre seit Beginn der Migräne und Migränetage zu Baseline als Kovariaten.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]

Patienten mit einer Fremanezumab-Gabe von 225/225/225 mg s.c. oder 675/675/675 mg verspürten eine geringere Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen gemessen anhand des MIDAS (Tabelle 4-546). Der Behandlungsunterschied, unabhängig von der Fremanezumab-Dosierung, im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant zugunsten von Fremanezumab (niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c. vs. P: LS MD = -14,50; 95 %-KI [-26,79; -2,20]; p = 0,021; hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. P: LS MD = -15,20; 95 %-KI [-27,62; -2,78]; p = 0,0166). Zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab bestand kein klinisch relevanter Unterschied (hohe Dosierung von 675/675/675 mg vs. niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c.: LS MD = -0,70; 95 %-KI [-13,30; 11,90]; p = 0,9128).

Sensitivitätsanalysen
Die Sensitivitätsanalysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.97 LBR-101-022 – UEs – RCT

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

Tabelle 4-547: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes "UEs"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-022	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und unbeabsichtigte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, deren Schweregrad sich im Verlauf der Studie entwickelte oder verschlechterte oder zu einer signifikanten Verschlechterung der untersuchten Erkrankung oder einer gleichzeitigen Erkrankung führte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte. Eine neue Erkrankung oder die Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung wurde als UE gewertet. Stabile chronische Erkrankungen (wie beispielsweise Arthritis), welche bereits vor der Studie vorhanden waren und sich während der Studie nicht verschlechterten, wurden nicht als UE betrachtet. Dementsprechend konnte beispielsweise ein UE Folgendes umfassen: • signifikante Verschlechterung (Veränderung in Art, Schweregrad oder Häufigkeit) der in der Studie untersuchten Erkrankung oder andere bereits bestehende Erkrankungen • interkurrente Erkrankungen • Ereignisse, die möglicherweise im Zusammenhang mit Begleitmedikationen standen Arzneimittelwechselwirkungen • körperliche Verletzungen oder Unfälle [Wenn bekannt ist, dass eine Erkrankung die Verletzung verursacht hat oder diese durch einen Unfall entstanden, werden die Krankheit und der Unfall als 2 getrennt medizinische Ereignisse gewertet (z. B. für einen Sturz infolge von Schwindel, sowohl "Schwindel" als auch "Sturz")] • Abnorme Laborergebnisse oder signifikante Veränderungen zu Baseline, welche vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurden Der Schweregrad von UEs wurde wie folgt eingeteilt: Mild: keine Einschränkung üblicher Aktivitäten Moderat: einige Einschränkung üblicher Aktivitäten Schwer: nicht in der Lage übliche Aktivitäten auszuführen Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) kodiert. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase) Statistische Auswertung: Die Ergebnisse wurden deskriptiv beschrieben.

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 4-548: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ 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
LBR-101-022	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-549: LBR-101-022 – Ergebnisse für „**UEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs			
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**		
	Placebo	**Fremanezumab**	
		niedrig	**hoch**
N	**104**	**96**	**96**
n (%)	58 (56)	44 (46)	57 (59)
hoch = Dosierung mit 675/675/675 mg Fremanezumab, n = Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]			

Bei 56 %, 46 % und 59 % der Patienten traten unter Placebo, 225/225/225 mg s.c. und 675/675/675 mg Fremanezumab mindestens ein UE auf (Tabelle 4-549).

Im Folgenden werden UEs gemäß Systemorganklasse dargestellt.

Tabelle 4-550: LBR-101-022 – Ergebnisse für „**UEs gemäß Systemorganklassen**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs gemäß SOC (MedDRA)			
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**		
	Placebo	**Fremanezumab**	
		niedrig	**hoch**
N	**104**	**96**	**96**
n (%)	58 (56)	44 (46)	57 (59)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	1 (< 1)	0 (0)	2 (2)
Herzerkrankungen, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	1 (< 1)	0 (0)	2 (2)
Augenerkrankungen, n (%)	1 (< 1)	0 (0)	4 (4)
Leber- und Gallenerkrankungen, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen, n (%)	1 (> 1)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	2 (2)	1 (1)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, n (%)	2 (2)	0 (0)	3 (3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	11 (11)	5 (5)	5 (5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	11 (11)	20 (21)	19 (20)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	19 (18)	21 (22)	17 (18)
Verletzung, Vergiftung, und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	6 (6)	3 (3)	3 (3)
Untersuchungen, n (%)	5 (5)	4 (4)	5 (5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	5 (5)	4 (4)	9 (9)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

UEs gemäß SOC (MedDRA)			
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**		
	Placebo	**Fremanezumab**	
		niedrig	**hoch**
N	**104**	**96**	**96**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	5 (5)	4 (4)	9 (9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	3 (3)	3 (3)	1 (1)
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	3 (3)	4 (4)	4 (4)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	9 (9)	4 (4)	9 (9)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	6 (6)	1 (1)	3 (3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	3 (3)	3 (3)	1 (1)
Gefäßerkrankungen	1 (< 1)	1 (1)	3 (3)
hoch = Dosierung mit 675/675/675 mg Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]			

Die häufigsten UEs bei 22 % der Patienten traten in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf (Tabelle 4-550).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.98 LBR-101-022 – Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT

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

Tabelle 4-551: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes "Therapieabbrüche aufgrund von UEs"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-022	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.97) oder nach Ermessen des Prüfarztes erfolgten. Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase) Statistische Auswertung: Die Ergebnisse wurden deskriptiv beschrieben.

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 4-552: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs" 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
LBR-101-022	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-553: LBR-101-022 – Ergebnisse für „**Therapieabbrüche aufgrund von UEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UEs, die zu einem Therapieabbruch führten			
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**		
	Placebo	**Fremanezumab**	
		niedrig	**hoch**
N	**104**	**96**	**96**
n (%)	0 (0)	4 (4)	2 (2)
hoch = Dosierung mit 675/675/675 mg Fremanezumab, n = Anzahl der Patienten mit UE, das zu Therapieabbruch führte, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]			

Bei keinem Patienten, bei 4 % und 2 % der Patienten traten unter Placebo, 225/225/225 mg s.c. und 675/675/675 mg Fremanezumab ein UE auf, welches zu einem Therapieabbruch führte (Tabelle 4-446).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.99 LBR-101-022 – SUEs – RCT

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

Tabelle 4-554: LBR-101-022 – Operationalisierung des Endpunktes "SUEs"

Studie	Operationalisierung
LBR-101-022	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Fremanezumab wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig: • den Tod eines Patienten zur Folge haben • ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen Geplante Krankenhausaufenthalte vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten wurden nicht als SUE gewertet, es sei denn, die zu behandelnde Krankheit verschlechterte sich bereits während der Teilnahme des Patienten an dieser Studie • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen • ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt, noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. Beispielsweise umfasste dies: allergische Bronchospasmen, die eine Behandlung in der Notaufnahme erforderten, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten oder der Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase). Außerhalb dieses Zeitraums sollte der Sponsor informiert werden. Statistische Auswertung: Die Ergebnisse wurden deskriptiv beschrieben.

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 4-555: LBR-101-022 – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ 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
LBR-101-022	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-556: LBR-101-022 – Ergebnisse für „**SUEs**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUEs			
LBR-101-022	**Behandlungsgruppen**		
	Placebo	**Fremanezumab**	
		niedrig	**hoch**
N	**104**	**96**	**96**
n (%)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
hoch = Dosierung mit 675/675/675 mg Fremanezumab, LS = least square, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten mit UE, das zu Therapieabbruch führte, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, niedrig = Dosierung mit 225/225/225 mg s.c. Fremanezumab, P = Placebo, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, KI = Konfidenzintervall Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]			

Bei keinem Patienten, bei 2 % und 2 % der Patienten trat unter Placebo, 225/225/225 mg s.c. und 675/675/675 mg Fremanezumab mindestens ein SUE auf (Tabelle 4-556).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

Patienten mit fehlenden Baselinewerten wurden von den Analysen der kontinuierlichen Variablen ausgeschlossen. Patienten mit fehlenden post-Baselinewerten wurden anhand LOCF fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder in der Analyse gewertet.

Im Rahmen der Analysen wurde nicht für das multiple Testen korrigiert. Die Frage der Anpassung des Signifikanzniveaus an die Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen wird in der Literatur kontrovers diskutiert (siehe IQWiG Methoden [5]). Es überwiegt die Meinung, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen als explorativ anzusehen sind. Es sollten daher aus den im Folgenden beschriebenen Ergebnissen keine Rückschlüsse auf die Signifikanz eines Behandlungseffektes in den Subgruppen gezogen werden.

4.3.1.3.2.1 HALO (CM) – MMD

Tabelle 4-557: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migränearzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,9533	0,6277	0,2236	0,5157	0,6770	0,8897	0,2902	0,6179	0,4376	0,7091
12 Wochen	0,8760	0,3162	0,1750	0,1882	0,8496	0,9038	0,2560	0,7648	0,4026	0,7165

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MMD“ (Tabelle 4-557).

Tabelle 4-558: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,8144	NBB	NBB	0,5323	NBB	NBB	0,2239	NBB	NBB	0,2249
12 Wochen	0,8414	NBB	NBB	0,4218	NBB	NBB	0,1989	NBB	NBB	0,7928

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MMD“ (Tabelle 4-558).

4.3.1.3.2.2 HALO (CM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion MMD

Tabelle 4-559: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD„ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4926	0,5216	0,6516	0,0704	0,6223	0,9956	0,5600	0,4601	0,8117	0,6381
12 Wochen	0,5957	0,0058	0,7963	0,1864	0,8067	0,9235	0,2908	0,8203	0,3527	0,5303

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-560: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – ITT-Population**

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 375**	**vj.** **N = 376**	**mtl.** **N = 379**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Geschlecht	Weiblich	n	330	331	330
		# Responder	61	109	121
		RR	**1,78** **[1,355; 2,343]** **< 0,0001**	**1,98** **[1,518; 2,591]** **< 0,0001**	1,11 [0,903, 1,372] 0,3139
	Männlich	n	45	45	49
		# Responder	17	13	13
		RR	0,76 [0,423, 1,383] 0,3746	0,70 [0,386; 1,277] 0,2468	0,92 [0,478; 1,766] 0,7984
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ wurde für die Subgruppe „Geschlecht“ beobachtet (Tabelle 4-559).

Hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ wiesen weibliche Patienten über 12 Wochen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-560). Der Effekt bei männlichen Patienten ist nicht klinisch relevant. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Geschlecht“ getroffen werden.

Tabelle 4-561: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,3041	NBB	NBB	0,1166	NBB	NBB	0,6051	NBB	NBB	0,7951
12 Wochen	0,2415	NBB	NBB	0,5222	NBB	NBB	0,3566	NBB	NBB	0,8674

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA[6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ (Tabelle 4-561).

4.3.1.3.2.3 HALO (CM) – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

Tabelle 4-562: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,2975	0,0457	0,1099	0,3285	0,7052	0,4638	0,1772	0,4586	0,6376	0,6777
12 Wochen	0,1989	0,0244	0,2172	0,1224	0,5919	0,3169	0,2814	0,6829	0,5175	0,7819

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-563: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population**

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 375**	**vj.** **N = 376**	**mtl.** **N = 379**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	330	331	330
		Hedges’ g	-0,31 [-0,465; -0,158] < 0,0001	-0,30 [-0,455; -0,148] 0,0001	0,01 [-0,140; 0,165] 0,8688
	Männlich	n	45	45	49
		Hedges’ g	0,22 [-0,192; 0,637] 0,2935	-0,36 [-0,766, 0,049] 0,0850	-0,56 [-0,969; -0,144] 0,0081
Änderung über 12 Wochen					
Geschlecht	Weiblich	n	330	331	330
		Hedges’ g	**-0,44** **[-0,599; -0,290]** < 0,0001	**-0,42** **[-0,577; -0,269]** < 0,0001	0,02 [-0,130; 0,175] 0,7691
	Männlich	n	45	45	49
		Hedges’ g	0,22 [-0,193; 0,636] 0,2945	-0,22 [-0,631; 0,181] 0,2779	-0,44 [-0,845; -0,026] 0,0371
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ wurde für die Subgruppe „Geschlecht“ beobachtet (Tabelle 4-562).

Hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ wiesen weibliche Patienten über 12 Wochen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-563). Der Effekt bei männlichen Patienten ist nicht klinisch relevant. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Geschlecht“ getroffen werden.

Tabelle 4-564: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migränearzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,1522	NBB	NBB	0,5168	NBB	NBB	0,2730	NBB	NBB	0,4618
12 Wochen	0,1039	NBB	NBB	0,2063	NBB	NBB	0,3829	NBB	NBB	0,6541

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Tabelle 4-564).

4.3.1.3.2.4 HALO (CM) – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

Tabelle 4-565: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,9730	0,3135	0,5791	0,6293	0,9799	0,7855	0,8247	0,6025	0,8580	0,2516
12 Wochen	0,9766	0,1872	0,6474	0,6205	0,9841	0,7400	0,8725	0,6184	0,6035	0,4182

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Tabelle 4-565).

Tabelle 4-566: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migränearzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,7851	NBB	NBB	0,7416	NBB	NBB	0,3143	NBB	NBB	0,3678
12 Wochen	0,7405	NBB	NBB	0,6360	NBB	NBB	0,3666	NBB	NBB	0,5928

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Tabelle 4-566).

4.3.1.3.2.5 HALO (CM) – MHD

Tabelle 4-567: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerz-tage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,1084	0,3434	0,4584	0,0717	0,9454	0,8985	0,1113	0,8527	0,4171	0,7127
12 Wochen	0,0563	0,2533	0,6575	0,0183	0,7152	0,6529	0,1133	0,8390	0,2277	0,7747

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-568: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – ITT-Population**

MHD – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 375**	**vj.** **N = 376**	**mtl.** **N = 379**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Geographische Region	USA	n	264	265	267
		Hedges’ g	-0,29 [-0,457; -0,114] 0,0011	-0,32 [-0,488; -0,146] 0,0003	-0,04 [-0,214; 0,126] 0,6157
	Andere	n	111	111	112
		Hedges’ g	**-0,62** **[-0,889; -0,351]** < 0,0001	**-0,73** **[-0,997; -0,455]** < 0,0001	-0,02 [-0,278; 0,247] 0,9060
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MHD“ wurde für die Subgruppe „Geographische Region“ beobachtet (Tabelle 4-567).

Hinsichtlich des Merkmals „Geographische Region“ wiesen Patienten aus anderen Ländern einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-568). Der Effekt bei Patienten aus den USA war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

.

Tabelle 4-569: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0770	NBB	NBB	0,2438	NBB	NBB	0,2912	NBB	NBB	0,3009
12 Wochen	0,0480	NBB	NBB	0,1777	NBB	NBB	0,3917	NBB	NBB	0,7820

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-570: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – mITTa-Population**

MHD – mITTa					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 49**	**vj.** **N = 322**	**mtl.** **N = 325**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Alter	18 – 45 Jahre	n	29	184	218
		Hedges’ g	-0,24 [-0,631; 0,153] 0,2326	-0,39 [-0,778; 0,000] 0,0500	-0,18 [-0,372; 0,021] 0,0806
	> 45 Jahre	n	20	138	107
		Hedges’ g	**-0,71** **[-1,189; -0,238]** 0,0033	-0,66 [-1,145; -0,176] 0,0075	0,12 [-0,131; 0,374] 0,3470
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MHD“ wurde für die Subgruppe „Alter“ beobachtet (Tabelle 4-569).

Hinsichtlich des Merkmals „Alter“ wiesen Patienten über 45 Jahre einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt in der vierteljährlichen Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-570). Der Effekt bei Patienten im Alter von 18 – 45 Jahren, sowie der monatlichen Dosierung war gleichgerichtet. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Alter“ getroffen werden.

4.3.1.3.2.6 HALO (CM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD

Tabelle 4-571: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,1752	0,6788	0,1199	0,0732	0,7829	0,9022	0,5845	0,4254	0,4606	0,4902
12 Wochen	0,1984	0,1424	0,7725	0,0809	0,8770	0,8520	0,2825	0,0873	0,1016	0,1771

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ (Tabelle 4-571).

Tabelle 4-572: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,2815	NBB	NBB	0,2169	NBB	NBB	0,5727	NBB	NBB	0,3099
12 Wochen	0,1282	NBB	NBB	0,1838	NBB	NBB	0,5389	NBB	NBB	0,1921

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ (Tabelle 4-572).

4.3.1.3.2.7 HALO (CM) – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat

Tabelle 4-573: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,7555	0,7614	0,7518	0,9131	0,9779	0,9134	0,9308	0,9773	0,7029	0,9483
12 Wochen	0,9303	0,4014	0,2995	0,6479	0,9952	0,7921	0,6267	0,9410	0,4470	0,8304

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ (Tabelle 4-573).

Tabelle 4-574: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migränearzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,8946	NBB	NBB	0,8050	NBB	NBB	0,4601	NBB	NBB	0,5466
12 Wochen	0,8658	NBB	NBB	0,5349	NBB	NBB	0,4614	NBB	NBB	0,6650

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ (Tabelle 4-574).

4.3.1.3.2.8 HALO (CM) – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photo- und Phonophobie pro Monat

Tabelle 4-575: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6836	0,4139	0,9017	0,1727	0,0962	0,3017	0,5013	0,9618	0,1876	0,1608
12 Wochen	0,6029	0,5993	0,7811	0,0322	0,2790	0,4719	0,6094	0,8350	0,3190	0,2284

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-576: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – ITT-Population**

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 375**	**vj.** **N = 376**	**mtl.** **N = 379**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Geographische Region	USA	n	264	265	267
		Hedges’ g	-0,09 [-0,257; 0,084] 0,3174	-0,15 [-0,320; 0,021] 0,0858	-0,06 [-0,235; 0,105] 0,4538
	Andere	n	111	111	112
		Hedges’ g	-0,40 [-0,666; -0,135] 0,0031	-0,19 [-0,449, 0,078] 0,1669	0,23 [-0,038; 0,489] 0,0931
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ wurde für die Subgruppe „Geographische Region“ beobachtet (Tabelle 4-575).

Hinsichtlich des Merkmals „Geographische Region“ wiesen weder Patienten aus anderen Ländern noch aus den USA in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt auf (Tabelle 4-576).

Tabelle 4-577: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arznei-mittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoff-klassen der Migräne-prophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akut-medikation**	**Häufigkeit Kopfschmerz-tage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,5554	NBB	NBB	0,0194	NBB	NBB	0,1145	NBB	NBB	0,1201
12 Wochen	0,4454	NBB	NBB	0,0147	NBB	NBB	0,1549	NBB	NBB	0,3001

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-578: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – mITTa-Population**

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTa					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 49**	**vj.** **N = 322**	**mtl.** **N = 325**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geografische Region	USA	n	32	231	233
		Hedges’ g	-0,02 [-0,390; 0,349] 0,9124	-0,08 [-0,453; 0,287] 0,6600	-0,06 [-0,246; 0,118] 0,4922
	Andere	n	17	91	92
		Hedges’ g	**-0,74** **[-1,271; -0,216]** 0,0057	-0,54 [-1,065; -0,020] 0,0418	0,14 [-0,151; 0,430] 0,3459
Änderung über 12 Wochen					
Geografische Region	USA	n	32	231	233
		Hedges’ g	-0,13 [-0,495; 0,244] 0,5063	-0,21 [-0,584; 0,156] 0,2572	-0,10 [-0,284; 0,080] 0,2713
	Andere	n	17	91	92
		Hedges’ g	-0,71 [-1,241; -0,188] 0,0079	-0,54 [-1,064; -0,019] 0,0422	0,22 [-0,071; 0,510] 0,1389
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ wurde für die Subgruppe „Geografische Region“ beobachtet (Tabelle 4-577).

Hinsichtlich des Merkmals „Geografische Region“ wiesen Patienten aus anderen Ländern in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt unter einer vierteljährlichen Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-578). Der Effekt war unter einer monatlichen Dosierung sowie über 12 Wochen gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Geografische Region“ getroffen werden.

Tabelle 4-579: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Phonophobie oder Photophobie“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,9905	0,6921	0,2713	0,5897	0,7186	0,9120	0,6733	0,8950	0,8516	0,4246
12 Wochen	0,6793	0,9878	0,2856	0,6127	0,9410	0,5830	0,9557	0,7746	0,7273	0,6545

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Phonophobie oder Photophobie“ (Tabelle 4-579).

Tabelle 4-580: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Phonophobie oder Photophobie“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,8289	NBB	NBB	0,7842	NBB	NBB	0,1540	NBB	NBB	0,2904
12 Wochen	0,8958	NBB	NBB	0,7408	NBB	NBB	0,2612	NBB	NBB	0,5732

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Phonophobie oder Photophobie“ (Tabelle 4-580).

4.3.1.3.2.9 HALO (CM) – MAHMD

Tabelle 4-581: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,1618	0,1970	0,5794	0,0268	0,8108	0,8311	0,9290	0,9462	0,4103	0,9347
12 Wochen	0,1292	0,0235	0,8850	0,0159	0,5037	0,2544	0,8771	0,7040	0,1827	0,9449

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-582: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – ITT-Population**

MAHMD – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 375**	**vj.** **N = 376**	**mtl.** **N = 379**
		Vergleich **Effektmaß** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Geschlecht	Weiblich	n	330	331	330
		Hedges’ g	**-0,44** **[-0,592; -0,284]** < 0,0001	**-0,52** **[-0,673; -0,363]** < 0,0001	-0,08 [-0,232; 0,073] 0,3059
	Männlich	n	45	45	49
		Hedges’ g	0,08 [-0,338; 0,489] 0,7212	-0,15 [-0,554; 0,257] 0,4726	-0,25 [-0,654; 0,159] 0,2323
Änderung in Monat 3					
Geographische Region	USA	n	264	265	267
		Hedges’ g	-0,14 [-0,311; 0,030] 0,1063	-0,29 [-0,457; -0,115] 0,0010	-0,16 [-0,328; 0,012] 0,0690
	Andere	n	111	111	112
		Hedges’ g	**-0,52** **[-0,784; -0,249]** 0,0002	**-0,63** **[-0,904; -0,366]** < 0,0001	-0,06 [-0,325; 0,200] 0,6399

MAHMD – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 375**	**vj.** **N = 376**	**mtl.** **N = 379**
		Vergleich **Effektmaß** **[95 %-KI]** **p-Wert**	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Geographische Region	USA	n	264	265	267
		Hedges' g	-0,24 [-0,416; -0,073] 0,0051	**-0,38** **[-0,549; -0,206]** < 0,0001	-0,15 [-0,317; 0,023] 0,0903
	Andere	n	111	111	112
		Hedges' g	**-0,66** **[-0,933; -0,393]** < 0,0001	**-0,72** **[-0,992; -0,450]** < 0,0001	0,02 [-0,244, 0,281] 0,8880
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MAHMD“ wurde für die beiden Subgruppen „Geschlecht“ und „Geographische Region“ beobachtet (Tabelle 4-581).

Hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ wiesen weibliche Patienten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-582). Der Effekt bei männlichen Patienten ist nicht klinisch relevant. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Geschlecht“ getroffen werden.

Hinsichtlich des Merkmals „Geographische Region“ wiesen Patienten aus anderen Ländern in Monat 3 und über 12 Wochen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-582). Der Effekt bei Patienten aus den USA war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Über die gesamte 12-wöchige Behandlungsperiode zeigte sich ein klinisch relevanter Effekt für beide Regionen. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Geographische Region“ getroffen werden.
.

Tabelle 4-583: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0901	NBB	NBB	0,0393	NBB	NBB	0,5366	NBB	NBB	0,2807
12 Wochen	0,1171	NBB	NBB	0,1407	NBB	NBB	0,9216	NBB	NBB	0,5377

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-584: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – mITTa-Population**

MAHMD – mITTa					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 49**	**vj.** **N = 322**	**mtl.** **N = 325**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geografische Region	USA	n	32	231	233
		Hedges’ g	-0,11 [-0,478; 0,262] 0,5671	-0,25 [-0,624; 0,116] 0,1784	-0,17 [-0,355; 0,010] 0,0639
	Andere	n	17	91	92
		Hedges’ g	**-0,82** **[-1,353; -0,294]** 0,0023	**-0,93** **[-1,464; -0,399]** 0,0006	0,03 [-0,261; 0,318] 0,8474
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MAHMD“ wurde für die Subgruppe „Geografische Region“ beobachtet (Tabelle 4-583).

Hinsichtlich des Merkmals „Geografische Region“ wiesen Patienten aus anderen Ländern in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt in beiden Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-584).

4.3.1.3.2.10 HALO (CM) – Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat

Tabelle 4-585: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,1895	0,9840	0,6829	0,2166	0,4073	0,5113	0,6344	0,2192	0,2222	0,4814
12 Wochen	0,0314	0,9658	0,3289	0,0811	0,2402	0,3783	0,3129	0,0921	0,1180	0,5954

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-586: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ – ITT-Population**

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Alter	18 – 45 Jahre	n	103	104	110
		Hedges’ g	-0,44 [-0,715; -0,163] 0,0018	**-0,79** **[-1,069; -0,511]** < 0,0001	-0,33 [-0,603; -0,064] 0,0155
	> 45 Jahre	n	89	104	77
		Hedges’ g	**-0,70** **[-0,992; -0,409]** < 0,0001	**-0,62** **[-0,936; -0,312]** < 0,0001	0,15 [-0,142; 0,448] 0,3094
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ wurde für die Subgruppe „Alter“ beobachtet (Tabelle 4-585).

Hinsichtlich des Merkmals „Alter“ wiesen Patienten im Alter von > 45 Jahren einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-586). Der Effekt bei Patienten im Alter von 18 – 45 Jahren ist nur unter monatlicher Dosierung klinisch relevant zugunsten von Fremanezumab. Es kann keine abschließende Bewertung für das Merkmal „Alter“ getroffen werden.

Tabelle 4-587: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräne-prophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0330	NBB	NBB	0,1163	NBB	NBB	0,0812	NBB	NBB	0,0299
12 Wochen	0,0113	NBB	NBB	0,0760	NBB	NBB	0,0048	NBB	NBB	0,4552

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-588: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ – mITTa-Population**

Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation – mITTa					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 49**	**vj.** **N = 322**	**mtl.** **N = 325**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Alter	18 – 45	n	29	184	218
		Hedges’ g	-0,21 [-0,602; 0,182] 0,2931	-0,40 [-0,787; -0,009] 0,0450	-0,20 [-0,397; -0,003] 0,0465
	> 45 Jahre	n	20	138	107
		Hedges’ g	-0,31 [-0,784; 0,156] 0,1905	-0,15 [-0,630; 0,326] 0,5327	0,22 [-0,035; 0,472] 0,0908
Änderung über 12 Wochen					
Alter	18 – 45	n	29	184	218
		Hedges’ g	-0,15 [-0,538; 0,246] 0,4657	-0,31 [-0,696; 0,081] 0,1208	-0,19 [-0,388; 0,005] 0,0566
	> 45 Jahre	n	20	138	107
		Hedges’ g	-0,55 [-1,023; -0,077] 0,0225	-0,45 [-0,929; 0,032] 0,0676	0,24 [-0,018; 0,489] 0,0686

Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation – mITTa					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 49**	**vj.** **N = 322**	**mtl.** **N = 325**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	20	166	165
		Hedges' g	-0,37 [-0,837; 0,094] 0,1174	-0,45 [-0,920; 0,013] 0,0565	-0,05 [-0,266; 0,165] 0,6477
	Nein	n	29	156	160
		Hedges' g	-0,24 [-0,639; 0,155] 0,2320	-0,16 [-0,560; 0,232] 0,4178	0,16 [-0,064; 0,377] 0,1650
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Botox	Ja	n	11	51	39
		Hedges' g	0,19 [-0,458; 0,847] 0,5582	0,24 [-0,427; 0,915] 0,4754	0,04 [-0,378; 0,456] 0,8550
	Nein	n	38	271	286
		Hedges' g	-0,45 [-0,796; -0,113] 0,0091	-0,54 [-0,881; -0,199] 0,0019	-0,02 [-0,188; 0,144] 0,7924
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ wurde für die Subgruppen „Alter“, „Übergebrauch an Akutmedikation“ und „Vortherapie Botox“ beobachtet (Tabelle 4-587).

Hinsichtlich des Merkmals „Alter“ wiesen weder Patienten im Alter von 18 – 45 Jahren noch > 45 Jahren in Monat 3 oder über 12 Wochen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt auf. Gleiches gilt für die Merkmale der Subgruppen „Übergebrauch an Akutmedikation“ und „Vortherapie Botox“ (Tabelle 4-588). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf die genannten Merkmale getroffen werden.

4.3.1.3.2.11 HALO (CM) – HIT-6

Tabelle 4-589: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,2788	0,5653	0,7072	0,0466	0,2983	0,6609	0,3377	0,4160	0,5179	0,2312

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-590: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ – ITT-Population**

HIT-6 – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 375**	**vj.** **N = 376**	**mtl.** **N = 379**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geographische Region	USA	n	263	263	267
		Hedges’ g	-0,20 [-0,370; -0,028] 0,0227	-0,28 [-0,447; -0,105] 0,0016	-0,08 [-0,246; 0,094] 0,3824
	Andere	n	110	107	110
		Hedges’ g	**-0,55** **[-0,820; -0,278]** < 0,0001	**-0,57** **[-0,836; -0,297]** < 0,0001	-0,03 [-0,299; 0,233] 0,8074
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ wurde für die Subgruppe „Geographische Region“ beobachtet (Tabelle 4-589).

Hinsichtlich des Merkmals „Geographische Region“ wiesen Patienten aus anderen Ländern einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-590). Der Effekt bei Patienten aus den USA war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Tabelle 4-591: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,3722	NBB	NBB	0,1092	NBB	NBB	0,3697	NBB	NBB	0,7465
12 Wochen	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ (Tabelle 4-591).

4.3.1.3.2.12 HALO (CM) – HIT-6-Responder

Tabelle 4-592: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,8706	0,4042	0,0495	0,0700	0,2172	0,1918	0,3862	0,1801	0,5321	0,0813

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-593: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ – ITT-Population**

HIT-6-Responder – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 375**	**vj.** **N = 376**	**mtl.** **N = 379**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Rasse	Kaukasier	n	301	287	295
		# Responder	115	154	159
		RR	**1,40** **[1,174; 1,681]** **0,0002**	**1,41** **[1,180; 1,686]** **0,0002**	1,00 [0,864; 1,168] 0,9537
	Nicht-Kaukasier	n	72	83	82
		# Responder	39	44	40
		RR	0,98 [0,730, 1,313] 0,8856	0,90 [0,662; 1,224] 0,5039	0,92 [0,681; 1,243] 0,5872
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „HIT-6-Responder“ wurde für die Subgruppe „Rasse“ beobachtet (Tabelle 4-592).

Hinsichtlich des Merkmals „Rasse“ wiesen Kaukasier einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-593). Der Effekt bei Patienten nicht-kaukasischer Abstammung ist nicht statistisch signifikant. Kaukasier spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider.

Tabelle 4-594: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4747	NBB	NBB	0,0090	NBB	NBB	0,2811	NBB	NBB	0,3829
12 Wochen	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-595: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ – mITTa-Population**

HIT-6-Responder – mITTa					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 49**	**vj.** **N = 322**	**mtl.** **N = 325**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geografische Region	USA	n	32	231	233
		# Responder	0	110	107
		RR	**31,03** **[1,976; 487,128]** **0,0145**	**29,93** **[1,906; 469,939]** **0,0156**	0,96 [0,794; 1,171] 0,7143
	Andere	n	17	91	92
		# Responder	0	54	52
		RR	**20,85** **[1,350; 321,933]** **0,0296**	**19,86** **[1,286; 306,943]** **0,0324**	0,95 [0,744; 1,219] 0,6994
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „HIT-6-Responder“ wurde für die Subgruppe „Geographische Region“ beobachtet (Tabelle 4-594).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch die geografische Region vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten aus anderen Ländern als auch aus den USA in Monat 3 einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-595). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied

4.3.1.3.2.13 HALO (CM) – VAS des EQ-5D-5L

Tabelle 4-596: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,8459	0,2153	0,4457	0,2002	0,1056	0,1321	0,4205	0,5842	0,4144	0,0714

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ (Tabelle 4-596).

Tabelle 4-597: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ – mITTa**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,9137	NBB	NBB	0,5463	NBB	NBB	0,0546	NBB	NBB	0,3938

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ (Tabelle 4-597).

4.3.1.3.2.14HALO (CM) – WPAI

Tabelle 4-598: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,3357	0,0820	0,4050	0,9967	0,6281	0,9299	0,2619	0,2591	0,7241	0,8616

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Absentismus)“ (Tabelle 4-598).

Tabelle 4-599: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – mITTa**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migränearzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,2784	NBB	NBB	0,9108	NBB	NBB	0,1636	NBB	NBB	0,6166

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „WPAI (Absentismus)“ (Tabelle 4-599).

Tabelle 4-600: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,5673	0,0803	0,5878	0,2649	0,7685	0,5024	0,3671	0,6736	0,2651	0,6990

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ (Tabelle 4-600).

Tabelle 4-601: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – mITTa**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,8209	NBB	NBB	0,1949	NBB	NBB	0,5266	NBB	NBB	0,4958

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „WPAI (Präsentismus)“ (Tabelle 4-601).

Tabelle 4-602: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4576	0,1687	0,3367	0,2268	0,6223	0,6567	0,2251	0,4285	0,3490	0,5932

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Tabelle 4-602).

Tabelle 4-603: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ – mITTa**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6878	NBB	NBB	0,1626	NBB	NBB	0,3535	NBB	NBB	0,4911

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Tabelle 4-603).

Tabelle 4-604: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,7104	0,1809	0,4075	0,0957	0,4665	0,5401	0,9825	0,4543	0,2130	0,2654

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-605: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ – mITTa**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6345	NBB	NBB	0,8187	NBB	NBB	0,7886	NBB	NBB	0,1908

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ (Tabelle 4-605).

4.3.1.3.2.15 HALO (CM) – MSQoL

Tabelle 4-606: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,8304	0,8389	0,5251	0,2455	0,6339	0,6933	0,7003	0,0464	0,9082	0,3218

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-606).

Tabelle 4-607: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6539	NBB	NBB	0,2886	NBB	NBB	0,7404	NBB	NBB	0,3661

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-607).

Tabelle 4-608: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4795	0,7477	0,5526	0,0568	0,5133	0,5393	0,3503	0,3486	0,6067	0,2705

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-608).

Tabelle 4-609: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,1942	NBB	NBB	0,0740	NBB	NBB	0,5315	NBB	NBB	0,3258

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-609).

Tabelle 4-610: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0247	0,9390	0,2070	0,3587	0,4541	0,3404	0,2635	0,0244	0,6269	0,4377

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-611: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**

MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 375**	**vj.** **N = 376**	**mtl.** **N = 379**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Alter	18 – 45	n	228	217	248
		Hedges’ g	0,15 [-0,037; 0,336] 0,1158	0,19 [0,010; 0,371] 0,0381	0,04 [-0,143; 0,221] 0,6746
	> 45 Jahre	n	146	156	129
		Hedges’ g	0,28 [0,056; 0,510] 0,0144	0,03 [-0,207; 0,267] 0,8024	-0,24 [-0,470; -0,002] 0,0484
Änderung in Monat 3					
Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	≤ 19	n	185	162	191
		Hedges’ g	0,22 [0,008; 0,431] 0,0415	0,34 [0,134; 0,542] 0,0011	0,12 [-0,085; 0,334] 0,2431
	19 – ≤ 23	n	98	113	82
		Hedges’ g	0,10 [-0,169; 0,372] 0,4623	-0,06 [-0,350; 0,236] 0,7036	-0,15 [-0,439; 0,131] 0,2895

MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 375**	**vj.** **N = 376**	**mtl.** **N = 379**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
	> 23 Tage	n	91	98	104
		Hedges' g	0,24 [-0,042; 0,531] 0,0939	-0,02 [-0,301; 0,262] 0,8930	-0,25 [-0,526; 0,028] 0,0778
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ wurde für die beiden Subgruppen „Alter“ und „Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-610).

Es zeigte sich bei keinem Merkmal ein klinisch relevanter Unterschied in den Subgruppen (Tabelle 4-611).

Tabelle 4-612: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0452	NBB	NBB	0,5242	NBB	NBB	0,4020	NBB	NBB	0,8742

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-613: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population**

MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTa					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 49**	**vj.** **N = 322**	**mtl.** **N = 325**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Alter	18 – 45	n	29	184	218
		Hedges’ g	0,06 [-0,331; 0,453] 0,7595	0,08 [-0,306; 0,469] 0,6807	0,02 [-0,179; 0,214] 0,8618
	> 45 Jahre	n	20	138	107
		Hedges’ g	0,22 [-0,249; 0,690] 0,3574	-0,03 [-0,512; 0,444] 0,8889	-0,24 [-0,497; 0,012] 0,0618
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ wurde für die Subgruppe „Alter“ beobachtet (Tabelle 4-612).

Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen weder Patienten im Alter von 18 – 45 Jahren noch > 45 Jahren in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt auf (Tabelle 4-613).

4.3.1.3.2.16 HALO (CM) – MSQoL-Responder

Tabelle 4-614: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,8920	0,5753	0,2991	0,5320	0,7049	0,6955	0,7234	0,0290	0,8122	0,4451

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-615: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 375**	**vj.** **N = 376**	**mtl.** **N = 379**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	≤ 19	n	185	162	191
		# Responder	127	127	160
		RR	**1,14** **[1,006; 1,296]** **0,0398**	**1,22** **[1,087; 1,370]** **0,0007**	1,07 [0,965; 1,183] 0,2032
	19 – ≤ 23	n	98	113	82
		# Responder	70	92	53
		RR	1,14 [0,978; 1,328] 0,0938	0,90 [0,738; 1,109] 0,3351	**0,79** **[0,661; 0,953]** **0,0133**
	> 23 Tage	n	91	98	104
		# Responder	49	64	67
		RR	1,21 [0,955; 1,540] 0,1132	1,20 [0,943; 1,518] 0,1395	0,99 [0,805, 1,209] 0,8954
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppe „Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-614).

Hinsichtlich des Merkmals „Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline“ wiesen Patienten mit ≤ 19 Kopfschmerztagen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-615). Der Effekt bei Patienten mit 19 – ≤ 23 Kopfschmerztagen oder > 23 Kopfschmerztagen ist nicht klinisch relevant. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline“ getroffen werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Dosierungen von Fremanezumab tritt nicht zu allen Messzeitpunkten und bei allen Endpunkten auf. Es ergibt sich demnach keine regelhafte Überlegenheit einer Dosierungsform. Dies steht im Einklang mit der Fachinformation und dem durch die EMA anerkannten Wirksamkeitsnachweis beider Dosierungen.

Tabelle 4-616: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTa**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6490	NBB	NBB	0,0207	NBB	NBB	0,7118	NBB	NBB	0,4063

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-617: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTa					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 49**	**vj.** **N = 322**	**mtl.** **N = 325**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geografische Region	USA	n	32	231	233
		# Responder	0	175	172
		RR	**49,28** **[3,146; 771,867]** **0,0055**	**48,02** **[3,065; 752,246]** **0,0058**	0,97 [0,877; 1,083] 0,6308
	Andere	n	17	91	92
		# Responder	0	68	67
		RR	**26,20** **[1,701; 403,568]** **0,0192**	**25,54** **[1,658; 393,470]** **0,0202**	0,97 [0,820; 1,158] 0,7703
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppe „Geographische Region“ beobachtet (Tabelle 4-616).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch die geografische Region vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten aus anderen Ländern als auch aus den USA in Monat 3 einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-617). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied

Tabelle 4-618: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,9265	0,9765	0,3945	0,8657	0,9915	0,9489	0,5344	0,2243	0,6350	0,4084

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-618).

Tabelle 4-619: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0759	NBB	NBB	0,0646	NBB	NBB	0,8047	NBB	NBB	0,8657

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-619).

Tabelle 4-620: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,7921	0,1617	0,4411	0,5273	0,5767	0,7782	0,1209	0,2028	0,8083	0,2114

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-620).

Tabelle 4-621: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6958	NBB	NBB	0,0443	NBB	NBB	0,6363	NBB	NBB	0,0609

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-622: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTa					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 49**	**vj.** **N = 322**	**mtl.** **N = 325**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geografische Region	USA	n	32	231	233
		# Responder	0	143	134
		RR	**40,29** **[2,570; 631,688]** **0,0085**	**37,44** **[2,387; 587,205]** **0,0099**	0,93 [0,800; 1,079] 0,3351
	Andere	n	17	91	92
		# Responder	0	50	51
		RR	**19,32** **[1,250; 298,610]** **0,0341**	**19,49** **[1,261; 301,174]** **0,0335**	1,01 [0,777; 1,310] 0,9469
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppe „Geographische Region“ beobachtet (Tabelle 4-621).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch die geografische Region vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten aus anderen Ländern als auch aus den USA in Monat 3 einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-622). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-623: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0562	0,4555	0,2608	0,6389	0,6672	0,1466	0,1206	0,0546	0,4494	0,2783

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Tabelle 4-623).

Tabelle 4-624: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0563	NBB	NBB	0,8384	NBB	NBB	0,4291	NBB	NBB	0,2108

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Tabelle 4-624).

Tabelle 4-625: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0562	0,4555	0,2608	0,6389	0,6672	0,1466	0,1206	0,0546	0,4494	0,2783

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Tabelle 4-625).

Tabelle 4-626: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0563	NBB	NBB	0,8384	NBB	NBB	0,4291	NBB	NBB	0,2108

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Tabelle 4-626).

4.3.1.3.2.17 HALO (CM) – UEs

Tabelle 4-627: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,7503	0,5953	0,0301	0,0663	0,5912	0,4924	0,9907	0,8908	0,2289	0,4737

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-628: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„UEs“ – ITT-Population**

UEs – ITT					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 375**	**vj.** **N = 376**	**mtl.** **N = 379**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Rasse	Kaukasier	n	303	293	297
		# Responder	204	204	221
		RR	1,03 [0,927; 1,153] 0,5461	1,11 [0,997; 1,225] 0,0568	1,07 [0,966; 1,182] 0,1963
	Nicht-Kaukasier	n	72	83	82
		# Responder	36	61	49
		RR	**1,47** **[1,128; 1,915]** **0,0043**	1,20 [0,893; 1,599] 0,2305	0,81 [0,653; 1,013] 0,0648
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „UEs“ wurde für die Subgruppe „Rasse“ beobachtet (Tabelle 4-627).

Hinsichtlich des Merkmals „Rasse“ wiesen Nicht-Kaukasier einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt einer vierteljährlichen Fremanezumab-Dosierung zuungunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-628). Der Effekt bei Kaukasiern ist nicht klinisch relevant. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Rasse“ getroffen werden.

Tabelle 4-629: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,7910	NBB	NBB	0,8923	NBB	NBB	0,2886	NBB	NBB	0,8355

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „UE“ (Tabelle 4-629).

4.3.1.3.2.18 HALO (CM) – UEs von besonderem Interesse

Tabelle 4-630: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,9146	0,3424	0,7658	0,9982	0,9738	1,0000	0,2078	0,7756	0,6215	0,9979

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „UEs von besonderem Interesse“ (Tabelle 4-630).

Tabelle 4-631: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,9251	NBB	NBB	1,0000	NBB	NBB	0,7045	NBB	NBB	0,9661

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „UEs von besonderem Interesse“ (Tabelle 4-631).

4.3.1.3.2.19 HALO (CM) – Therapieabbruch aufgrund von UE

Tabelle 4-632: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,2092	0,8426	0,8009	0,4580	0,5625	1,0000	0,3973	0,6899	0,7059	0,9957

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (Tabelle 4-632).

Tabelle 4-633: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,0241	NBB	NBB	0,4963	NBB	NBB	0,8632	NBB	NBB	0,4879

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-634: HALO (CM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ – mITTa-Population**

Therapieabbruch aufgrund von UE – mITTa					
HALO (CM)		**n**	**P** **N = 49**	**vj.** **N = 322**	**mtl.** **N = 325**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Alter	18-45 Jahre	n	29	184	218
		# Responder	0	0	5
		RR	0,16 [0,003; 7,904] 0,3570	1,49 [0,084; 26,178] 0,7870	9,29 [0,517; 166,864] 0,1304
	>45 Jahre	n	20	138	107
		# Responder	0	4	1
		RR	1,33 [0,074; 23,843] 0,8455	0,57 [0,024; 13,560] 0,7295	0,32 [0,037; 2,843] 0,3081
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]					

Es zeigte sich in der mITTa eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ in der Subgruppe „Alter“ (Tabelle 4-633).

Bezüglich der Einzelergebnisse der Subgruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (Tabelle 4-634).

4.3.1.3.2.20 HALO (CM) – SUE

Tabelle 4-635: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUE“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,3453	0,8387	0,9947	0,9889	0,4074	0,9194	0,3318	0,9971	0,6063	0,9889

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „SUE“ (Tabelle 4-635).

Tabelle 4-636: HALO (CM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUE“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 19 vs. 19 – ≤ 23 vs. > 23 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,1203	NBB	NBB	0,4707	NBB	NBB	0,8679	NBB	NBB	0,3146

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „SUE“ (Tabelle 4-636).

4.3.1.3.2.21 HALO (EM) – MMD

Tabelle 4-637: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,3949	0,6491	0,7118	0,0421	0,3820	0,2836	0,0346	0,9135	0,1679	0,5186	0,3561
12 Wochen	0,6766	0,8271	0,9610	0,0162	0,5060	0,6231	0,0441	0,8730	0,1712	0,5007	0,3619

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-638: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – ITT-Population**

MMD – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geographische Region	USA	n	223	229	224
		Hedges’ g	-0,24 [-0,423; -0,052] 0,0119	-0,21 [-0,399; -0,027] 0,0248	0,03 [-0,155; 0,213] 0,7568
	Andere	n	70	62	64
		Hedges’ g	-0,38 [-0,725, -0,035] 0,0309	**-0,59** **[-0,934; -0,242]** 0,0009	-0,21 [-0,557; 0,143] 0,2464
Änderung über 12 Wochen					
Geographische Region	USA	n	223	229	224
		Hedges’ g	-0,32 [-0,510; -0,139] 0,0006	-0,30 [-0,487; -0,114] 0,0016	0,02 [-0,162; 0,206] 0,8173
	Andere	n	70	62	64
		Hedges’ g	-0,52 [-0,870; -0,175] 0,0032	**-0,84** **[-1,190; -0,483]** < 0,0001	-0,23 [-0,580, 0,121] 0,1991

MMD – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	31	29	18
		Hedges' g	**-0,92** **[-1,452; -0,387]** 0,0007	-0,43 [-1,015, 0,159] 0,1526	0,42 [-0,173; 1,015] 0,1647
	Nein	n	262	262	270
		Hedges' g	-0,21 [-0,377; -0,034] 0,0189	-0,28 [-0,451; -0,109] 0,0013	-0,06 [-0,235; 0,105] 0,4556
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	31	29	18
		Hedges' g	**-1,04** **[-1,583; -0,504]** 0,0002	-0,52 [-1,113; 0,067] 0,0821	0,40 [-0,192; 0,995] 0,1849
	Nein	n	262	262	270
		Hedges' g	-0,30 [-0,476; -0,132] 0,0005	**-0,40** **[-0,569; -0,225]** < 0,0001	-0,08 [-0,249; 0,091] 0,3617
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MMD“ wurde für die Subgruppe „Geographische Region“ beobachtet (Tabelle 4-637).

Hinsichtlich des Merkmals „Geographische Region“ wiesen Patienten aus anderen Ländern einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-638). Der Effekt bei Patienten aus den USA war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Der Einfluss durch den Übergebrauch an Akutmedikation kann nicht abschließend bewerten (Tabelle 4-638). In Monat 3 und über 12 Wochen zeigte sich ein klinisch relevanter Effekt zugunsten von Fremanezumab für eine vierteljährliche Dosierung an Fremanezumab. Dieser Effekt zeigte sich zudem unter einer monatlichen Dosierung über 12 Wochen.

Tabelle 4-639: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,1971	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,5689
12 Wochen	0,5135	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,8319

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MMD“ (Tabelle 4-639).

4.3.1.3.2.22 HALO (EM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD

Tabelle 4-640: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,7273	0,1922	0,3069	0,0294	0,1898	0,5165	0,3736	0,4836	0,5160	0,8053	0,3301
12 Wochen	0,9270	0,7003	0,7055	0,1532	0,1524	0,6494	0,2524	0,4384	0,4548	0,1286	0,7258

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-641: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD“ – ITT-Population**

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geographische Region	USA	n	223	229	224
		# Responder	100	131	129
		RR	**1,28** **[1,062; 1,533]** **0,0094**	**1,28** **[1,069; 1,544]** **0,0077**	1,01 [0,859; 1,180] 0,9341
	Andere	n	70	62	64
		# Responder	14	21	35
		RR	1,69 [0,945; 3,035] 0,0768	**2,73** **[1,627; 4,594]** **0,0001**	**1,61** **[1,068; 2,441]** **0,0230**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD“ wurde für die Subgruppe „Geographische Region“ beobachtet (Tabelle 4-640).

Hinsichtlich des Merkmals „Geographische Region“ wiesen Patienten aus den USA und anderen Ländern einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-641). Lediglich die vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab wies keinen statistisch signifikanten Effekt auf. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Tabelle 4-642: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,2816	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,5818
12 Wochen	0,9815	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,6617

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ (Tabelle 4-642).

4.3.1.3.2.23 HALO (EM) – MHD

Tabelle 4-643: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arznei-mittel zu Baseline[1]	Wirkstoff-klassen der Migräne-prophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akut-medikation	Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline	Vor-therapie Topiramat[1]	Vor-therapie Botox[1]	Kopf-schmerz-tage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tagen
Monat 3	0,5002	0,2112	0,1966	0,0433	0,6353	0,3038	0,0018	0,5306	0,0485	0,0660	0,1485
12 Wochen	0,5765	0,4083	0,3942	0,0063	0,8144	0,9032	0,0017	0,6163	0,0268	0,2492	0,2790

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-644: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – ITT-Population**

MHD – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geographische Region	USA	n	223	229	224
		Hedges’ g	-0,29 [-0,479; -0,108] 0,0019	-0,24 [-0,426; -0,054] 0,0115	0,07 [-0,119; 0,249] 0,4876
	Andere	n	70	62	64
		Hedges’ g	**-0,57** **[-0,922; -0,224]** 0,0013	**-0,57** **[-0,911; -0,220]** 0,0013	-0,02 [-0,365; 0,333] 0,9283
Änderung über 12 Wochen					
Geographische Region	USA	n	223	229	224
		Hedges’ g	**-0,42** **[-0,606; -0,233]** < 0,0001	-0,34 [-0,530, -0,156] 0,0003	0,09 [-0,095; 0,273] 0,3445
	Andere	n	70	62	64
		Hedges’ g	**-0,83** **[-1,184; -0,472]** < 0,0001	**-0,85** **[-1,199; -0,492]** < 0,0001	-0,02 [-0,367, 0,331] 0,9200

MHD – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	31	29	18
		Hedges' g	**-1,01** **[-1,549; -0,473]** 0,0002	-0,47 [-1,062; 0,114] 0,1144	0,50 [-0,094; 1,099] 0,0989
	Nein	n	262	262	270
		Hedges' g	-0,28 [-0,450; -0,106] 0,0016	-0,30 [-0,469; -0,127] 0,0006	-0,01 [-0,185; 0,155] 0,8657
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	31	29	18
		Hedges' g	**-1,13** **[-1,674, -0,584]** < 0,0001	-0,50 [-1,091; 0,088] 0,0953	0,58 [-0,022; 1,177] 0,0590
	Nein	n	262	262	270
		Hedges' g	**-0,44** **[-0,609; -0,263]** < 0,0001	**-0,45** **[-0,621; -0,277]** < 0,0001	-0,01 [-0,177; 0,163] 0,9343

MHD – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	53	51	64
		Hedges' g	**-1,09** **[-1,499; -0,675]** < 0,0001	**-0,71** **[-1,086; -0,336]** 0,0002	0,25 [-0,124; 0,615] 0,1925
	Nein	n	240	240	224
		Hedges' g	**-0,41** **[-0,590; -0,228]** < 0,0001	**-0,41** **[-0,590; -0,222]** < 0,0001	0,03 [-0,155; 0,209] 0,7716
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	53	51	64
		Hedges' g	**-0,96** **[-1,367; -0,555]** < 0,0001	-0,47 [-0,837; -0,099] 0,0129	0,34 [-0,027; 0,714] 0,0692
	Nein	n	240	240	224
		Hedges' g	-0,26 [-0,443; -0,084] 0,0041	-0,30 [-0,486; -0,120] 0,0012	-0,02 [-0,204; 0,160] 0,8144
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MHD“ wurde für die drei Subgruppen „Geographische Region“, „Übergebrauch an Akutmedikation“ und „Vortherapie Topiramat“ beobachtet (Tabelle 4-643).

Hinsichtlich des Merkmals „Geographische Region“ wiesen Patienten aus anderen Ländern einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-644). Bei Patienten aus den USA wies lediglich die vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab einen statistisch signifikanten Effekt auf. Der Effekt der anderen Dosierungen und Zeitpunkte ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Hinsichtlich des Merkmals „Übergebrauch an Akutmedikation“ wiesen sowohl Patienten mit als auch ohne Übergebrauch an Akutmedikation überwiegend einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-644). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Übergebrauch an Akutmedikation“ getroffen werden.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Topiramat bei der Betrachtung der Änderung über 12 Wochen vor (Tabelle 4-644). Sowohl Patienten mit einer Topiramat-Vorbehandlung als auch Patienten ohne eine Topiramat-Vorbehandlung zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.
Bei der Betrachtung der Änderung in Monat 3 wiesen nur Patienten mit einer Topiramat-Vorbehandlung und vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Vortherapie Topiramat“ getroffen werden.

Tabelle 4-645: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,1405	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,6095
12 Wochen	0,1545	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,9190

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MHD“ (Tabelle 4-645).

4.3.1.3.2.24 HALO (EM) – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD

Tabelle 4-646: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,8197	0,2968	0,0083	0,1638	0,4312	0,6404	0,3332	0,1667	0,1381	0,4153	0,2051
12 Wochen	0,5774	0,5940	0,2896	0,3503	0,5748	0,9013	0,2852	0,6871	0,0663	0,6735	0,8497

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: p < 0,05

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-647: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ – ITT-Population**

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Rasse	Kaukasier	n	221	231	240
		# Responder	82	139	143
		RR	**1,62** **[1,326; 1,983]** **< 0,0001**	**1,61** **[1,314; 1,963]** **< 0,0001**	0,99 [0,854; 1,148] 0,8961
	Nicht-Kaukasier	n	68	57	46
		# Responder	33	27	19
		RR	0,98 [0,676; 1,409] 0,8971	0,85 [0,558; 1,299] 0,4547	0,87 [0,562; 1,354] 0,5417
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ wurde für die Subgruppe „Rasse“ beobachtet (Tabelle 4-646).

Hinsichtlich des Merkmals „Rasse“ wiesen Kaukasier einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-647). Kaukasier spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider. Der Effekt ist bei Nicht-Kaukasiern nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-648: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,3835	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,3737
12 Wochen	0,9457	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,6668

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ (Tabelle 4-648).

4.3.1.3.2.25 HALO (EM) – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat

Tabelle 4-649: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,8824	0,9740	0,1037	0,1788	0,1107	0,0705	0,3048	0,8561	0,3103	0,0631	0,5427
12 Wochen	0,6332	0,9761	0,1829	0,1508	0,2882	0,4498	0,4238	0,7885	0,8179	0,2174	0,4780

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ (Tabelle 4-649).

Tabelle 4-650: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,6687	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,6353
12 Wochen	0,7498	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,8467

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ (Tabelle 4-650).

4.3.1.3.2.26 HALO (EM) – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

Tabelle 4-651: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,8324	0,2948	0,5960	0,0293	0,2505	0,2313	0,0087	0,2615	0,0829	0,1968	0,0605
12 Wochen	0,8827	0,5374	0,7339	0,0064	0,5846	0,8091	0,0025	0,7169	0,0718	0,4740	0,1642

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-652: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population**

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat– ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geographische Region	USA	n	223	229	224
		Hedges’ g	-0,29 [-0,480; -0,109] 0,0018	-0,25 [-0,437; -0,065] 0,0083	0,06 [-0,125; 0,244] 0,5270
	Andere	n	70	62	64
		Hedges’ g	-0,38 [-0,725; -0,035] 0,0307	**-0,65** **[-0,995; -0,300]** 0,0003	-0,25 [-0,605; 0,097] 0,1556
Änderung über 12 Wochen					
Geographische Region	USA	n	223	229	224
		Hedges’ g	**-0,42** **[-0,608; -0,236]** < 0,0001	-0,36 [-0,545; -0,171] 0,0002	0,08 [-0,106; 0,263] 0,4038
	Andere	n	70	62	64
		Hedges’ g	**-0,59** **[-0,939; -0,241]** 0,0009	**-0,92** **[-1,281; -0,567**] < 0,0001	-0,27 [-0,622, 0,079] 0,1295

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat– ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	31	29	18
		Hedges' g	**-0,94** **[-1,476; -0,409]** 0,0005	-0,41 [-0,992; 0,181] 0,1749	0,53 [-0,066; 1,130] 0,0810
	Nein	n	262	262	270
		Hedges' g	-0,24 [-0,416; -0,072] 0,0054	-0,33 [-0,504; -0,161] 0,0001	-0,07 [-0,241; 0,099] 0,4129
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	31	29	18
		Hedges' g	**-1,18** **[-1,731; -0,633]** < 0,0001	-0,52 [-1,105; 0,074] 0,0868	0,63 [0,031; 1,235] 0,0393
	Nein	n	262	262	270
		Hedges' g	**-0,38** **[-0,556; -0,210]** < 0,0001	**-0,47** **[-0,646; -0,301]** < 0,0001	-0,07 [-0,238; 0,102] 0,4334
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ wurde für die beiden Subgruppen „Geographische Region“ und „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-651).

Hinsichtlich des Merkmals „Geographische Region“ wiesen sowohl Patienten aus den USA als auch Patienten aus anderen Ländern überwiegend einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-652). Eine abschließende Bewertung in Bezug auf das Merkmal „Geographische Region“ kann nicht getroffen werden.

Hinsichtlich des Merkmals „Übergebrauch an Akutmedikation“ wiesen sowohl Patienten mit als auch ohne Übergebrauch überwiegend einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-652). Eine abschließende Bewertung in Bezug auf das Merkmal „Übergebrauch an Akutmedikation“ kann nicht getroffen werden.

Tabelle 4-653: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,4626	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,3928
12 Wochen	0,3943	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,7260

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Tabelle 4-653).

4.3.1.3.2.27 HALO (EM) – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

Tabelle 4-654: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,6897	0,8660	0,6006	0,0156	0,0742	0,1010	0,3222	0,6081	0,1634	0,0915	0,2156
12 Wochen	0,7199	0,7872	0,8017	0,0107	0,1672	0,3735	0,4292	0,9468	0,2791	0,2216	0,2832

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-655: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population**

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geographische Region	USA	n	223	229	224
		Hedges’ g	-0,24 [-0,427; -0,057] 0,0104	-0,24 [-0,430; -0,058] 0,0102	-0,01 [-0,196; 0,172] 0,8960
	Andere	n	70	62	64
		Hedges’ g	-0,10 [-0,440; 0,244] 0,5732	**-0,77** **[-1,121; -0,419]** < 0,0001	-0,34 [-0,690; 0,013] 0,0594
Änderung über 12 Wochen					
Geographische Region	USA	n	223	229	224
		Hedges’ g	-0,36 [-0,545; -0,173] 0,0002	-0,35 [-0,536; -0,162] 0,0003	-0,01 [-0,195; 0,173] 0,9073
	Andere	n	70	62	64
		Hedges’ g	-0,11 [-0,453; 0,231] 0,5240	**-0,92** **[-1,279; -0,566]** < 0,0001	-0,36 [-0,715; -0,010] 0,0436
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ wurde für die Subgruppe „Geographische Region“ beobachtet (Tabelle 4-654).

Hinsichtlich des Merkmals „Geographische Region“ wiesen Patienten aus anderen Ländern unter monatlichen Dosierung einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-655). Patienten aus den USA wiesen keinen klinisch relevanten Effekt auf. Eine abschließende Bewertung in Bezug auf das Merkmal „Geographische Region“ kann nicht getroffen werden.

Tabelle 4-656: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,6879	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,3619
12 Wochen	0,8479	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,7001

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Tabelle 4-656).

4.3.1.3.2.28 HALO (EM) – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photo- und Phonophobie pro Monat

Tabelle 4-657: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,9645	0,5511	0,1267	0,7729	0,8602	0,4859	0,1685	0,4655	0,3509	0,4281	0,3539
12 Wochen	0,8162	0,6055	0,1582	0,3402	0,8846	0,5509	0,3293	0,8694	0,5608	0,8246	0,2536

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ (Tabelle 4-657).

Tabelle 4-658: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,7457	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,7124
12 Wochen	0,6913	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,7641

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ (Tabelle 4-658).

Tabelle 4-659: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Phonophobie oder Photophobie“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,6776	0,7497	0,6128	0,4455	0,6884	0,5750	0,1933	0,3927	0,3697	0,0704	0,6826
12 Wochen	0,4672	0,7269	0,9917	0,2007	0,9111	0,8815	0,2720	0,5633	0,3780	0,2298	0,5240

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Phonophobie oder Photophobie“ (Tabelle 4-659).

Tabelle 4-660: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Phonophobie oder Photophobie“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,5849	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,6124
12 Wochen	0,8692	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,8705

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Phonophobie oder Photophobie“ (Tabelle 4-660).

4.3.1.3.2.29 HALO (EM) – MAHMD

Tabelle 4-661: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,4031	0,0454	0,6719	0,0177	0,4379	0,7603	0,0039	0,1314	0,1327	0,0776	0,0483
12 Wochen	0,8645	0,1824	0,5729	0,0130	0,7702	0,9720	0,0009	0,6414	0,0950	0,2731	0,2135

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-662: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – ITT-Population**

MAHMD – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	246	251	242
		Hedges’ g	-0,34 [-0,515; -0,161] 0,0002	-0,35 [-0,530; -0,173] 0,0001	0,00 [-0,176; 0,178] 0,9907
	Männlich	n	47	40	46
		Hedges’ g	0,07 [-0,353; 0,491] 0,7480	0,09 [-0,314; 0,499] 0,6650	0,01 [-0,410; 0,438] 0,9483
Änderung in Monat 3					
Geographische Region	USA	n	223	229	224
		Hedges’ g	-0,21 [-0,399; -0,029] 0,0232	-0,20 [-0,382; -0,010] 0,0385	0,03 [-0,155; 0,213] 0,7553
	Andere	n	70	62	64
		Hedges’ g	-0,44 [-0,788; -0,096] 0,0123	-0,52 [-0,864; -0,175] 0,0031	-0,09 [-0,437; 0,262] 0,6239

MAHMD – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Geographische Region	USA	n	223	229	224
		Hedges' g	-0,34 [-0,524; -0,153] 0,0004	-0,35 [-0,537; -0,163] 0,0002	0,00 [-0,183; 0,186] 0,9867
	Andere	n	70	62	64
		Hedges' g	**-0,66** **[-1,009; -0,307]** 0,0002	**-0,71** **[-1,058; -0,359]** < 0,0001	-0,01 [-0,358; 0,340] 0,9594
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	31	29	18
		Hedges' g	**-1,00** **[-1,536; -0,462]** 0,0003	-0,50 [-0,093; 0,086] 0,0941	0,42 [-0,172; 1,016] 0,1640
	Nein	n	262	262	270
		Hedges' g	-0,18 [-0,353; -0,010] 0,0382	-0,24 [-0,415; -0,074] 0,0049	-0,05 [-0,220; 0,120] 0,5659

MAHMD – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	31	29	18
		Hedges' g	**-1,28** **[-1,833; -0,722]** < 0,0001	-0,62 [-1,209; -0,022] 0,0419	0,49 [-0,109; 1,083] 0,1096
	Nein	n	262	262	270
		Hedges' g	-0,32 [-0,490; -0,146] 0,0003	**-0,41** **[-0,579; -0,236]** < 0,0001	-0,07 [-0,241; 0,099] 0,4134
Änderung in Monat 3					
Kopfschmerztage zu Baseline	4 – 9 Tage	n	88	79	96
		Hedges' g	**-0,77** **[-1,085; -0,456]** < 0,0001	**-0,61** **[-0,903; -0,311]** < 0,0001	0,11 [-0,188; 0,408] 0,4702
	10 – 14 Tage	n	196	200	181
		Hedges' g	-0,13 [-0,325; 0,069] 0,2028	-0,18 [-0,378; 0,027] 0,0893	-0,03 [-0,235; 0,167] 0,7395
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MAHMD“ wurde für die vier Subgruppen „Geschlecht“, „Geographische Region“, „Übergebrauch an Akutmedikation“ und „Kopfschmerztage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-661).

Das Merkmal „Geschlecht“ zeigte bei keiner der Dosierungen einen klinisch relevanten Unterschied.

Hinsichtlich des Merkmals „Geographische Region“ wiesen Patienten aus anderen Ländern einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-662). Bei Patienten aus den USA ist der Effekt jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Hinsichtlich des Merkmals „Übergebrauch an Akutmedikation“ wiesen sowohl Patienten mit als auch ohne Übergebrauch an Akutmedikation überwiegend einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-662). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Übergebrauch an Akutmedikation“ getroffen werden.

Hinsichtlich des Merkmals „Kopfschmerztage zu Baseline“ wiesen Patienten mit 4 – 9 Kopfschmerztagen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-662). Patienten mit 10 – 14 Kopfschmerztagen wiesen keinen klinisch relevanten Effekt auf. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Kopfschmerztage zu Baseline“ getroffen werden.

Tabelle 4-663: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,2994	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,5312
12 Wochen	0,3256	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,8141

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MAHMD“ (Tabelle 4-663).

4.3.1.3.2.30 HALO (EM) – Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat

Tabelle 4-664: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,0855	0,0044	0,6586	0,5286	0,7911	0,6161	0,0139	0,4415	0,4856	0,1844	0,7427
12 Wochen	0,2927	0,0224	0,6193	0,2019	0,6753	0,8755	0,0027	0,3437	0,6262	0,1433	0,6692

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-665: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ – ITT-Population**

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	115	132	130
		Hedges’ g	**-0,73** **[-0,988; -0,472]** < 0,0001	**-0,63** **[-0,891; -0,376]** < 0,0001	0,12 [-0,124, 0,361] 0,3387
	Männlich	n	22	20	18
		Hedges’ g	0,21 [-0,397; 0,818] 0,4971	0,10 [-0,522; 0,724] 0,7504	-0,09 [-0,731; 0,544] 0,7739
Änderung über 12 Wochen					
Geschlecht	Weiblich	n	115	132	130
		Hedges’ g	**-0,82** **[-1,077; -0,556]** < 0,0001	**-0,75** **[-1,005; -0,487]** < 0,0001	0,10 [-0,142; 0,343] 0,4157
	Männlich	n	22	20	18
		Hedges’ g	-0,10 [-0,706; 0,506] 0,7472	-0,22 [-0,840; 0,409] 0,4992	-0,14 [-0,780; 0,496] 0,6625

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	30	26	17
		Hedges' g	**-0,99** **[-1,545; -0,432]** 0,0005	-0,40 [-1,000; 0,201] 0,1919	0,51 [-0,115; 1,126] 0,1104
	Nein	n	107	126	131
		Hedges' g	**-0,52** **[-0,778; -0,254]** 0,0001	**-0,56** **[-0,819; -0,299]** < 0,0001	-0,03 [-0,271; 0,218] 0,8299
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	30	26	17
		Hedges' g	**-1,10** **[-1,662; -0,536]** 0,0001	-0,40 [-1,004; 0,197] 0,1882	0,59 [-0,029; 1,219] 0,0617
	Nein	n	107	126	131
		Hedges' g	**-0,67** **[-0,930; -0,401]** < 0,0001	**-0,76** **[-1,021; -0,493]** < 0,0001	-0,08 [-0,326; 0,164] 0,5168
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ wurde für die beiden Subgruppen „Geschlecht“ und „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-664).

Hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ wiesen weibliche Patienten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-665). Bei männlichen Patienten besteht kein klinisch relevanter Effekt. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Geschlecht“ getroffen werden.

Hinsichtlich des Merkmals „Übergebrauch an Akutmedikation“ wiesen sowohl Patienten mit als auch ohne Übergebrauch an Akutmedikation überwiegend einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-665). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Übergebrauch an Akutmedikation“ getroffen werden.

Tabelle 4-666: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,1079	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,4872
12 Wochen	0,2197	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,7499

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ (Tabelle 4-666).

4.3.1.3.2.31 HALO (EM) – MIDAS

Tabelle 4-667: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,9128	0,7235	0,4570	0,1268	0,9138	0,7361	0,8634	0,8249	0,0051	0,0268	0,9844

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-668: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ – ITT-Population**

MIDAS (Gesamtscore) – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	53	49	64
		Hedges’ g	**-0,78** **[-1,179; -0,374]** 0,0002	**-0,61** **[-0,982; -0,238]** 0,0013	0,23 [-0,142, 0,605] 0,2246
	Nein	n	237	238	223
		Hedges’ g	-0,15 [-0,329; 0,031] 0,1044	-0,18 [-0,365; 0,001] 0,0512	-0,03 [-0,210; 0,156] 0,7717
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Botox	Ja	n	9	15	16
		Hedges’ g	-0,95 [-1,815; -0,077] 0,0328	-0,96 [-1,814; -0,097] 0,0291	-0,29 [-0,995; 0,421] 0,4268
	Nein	n	281	272	271
		Hedges’ g	-0,24 [-0,405; -0,070] 0,0053	-0,22 [-0,386; -0,052] 0,0103	0,03 [-0,139; 0,198] 0,7325
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ wurde für die beiden Subgruppen „Vortherapie Topiramat“ und „Vortherapie Botox“ beobachtet (Tabelle 4-667).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Topiramat“ wiesen Patienten mit Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-668). Patienten ohne Vortherapie wiesen keinen statistisch signifikanten Effekt auf. Eine abschließende Bewertung kann nicht erfolgen.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Botox“ wiesen weder Patienten mit noch Patienten ohne Vortherapie einen klinisch relevanten Effekt auf (Tabelle 4-668).

Tabelle 4-669: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,9675	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,0808

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ (Tabelle 4-669).

Tabelle 4-670: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migränearzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,7099	0,4491	0,8169	0,3115	0,2503	0,2956	0,3154	0,5480	0,3286	0,0891	0,2349

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ (Tabelle 4-670).

Tabelle 4-671: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MIDAS (Grad der Behinderung)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepresiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,9041	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,0028

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-672: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ – mITTa-Population**

MIDAS (Grad der Behinderung) – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Kopfschmerztage zu Baseline	4 – 9 Tage	n	31	162	174
		Hedges’ g	-0,24 [-0,623; 0,147] 0,2257	-0,19 [-0,576; 0,190] 0,3231	0,05 [-0,165; 0,265] 0,6473
	10 – 14 Tage	n	14	90	72
		Hedges’ g	-0,55 [-1,120; 0,019] 0,0579	**-0,81** **[-1,397; -0,224]** 0,0067	-0,30 [-0,610; 0,019] 0,0657
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation in der mITTa für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ wurde für die Subgruppe „Kopfschmerztage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-671).

Hinsichtlich des Merkmals „Kopfschmerztage zu Baseline“ wiesen Patienten mit 10 – 14 Tagen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt in der monatlichen Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-672). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Kopfschmerztage zu Baseline“ getroffen werden.

4.3.1.3.2.32 HALO (EM) – VAS des EQ-5D-5L

Tabelle 4-673: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,8983	0,7718	0,5613	0,5040	0,4215	0,6163	0,6230	0,9153	0,1499	0,8191	0,6944

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ (Tabelle 4-673).

Tabelle 4-674: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ – mITTa**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,5624	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,8683

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ (Tabelle 4-674).

4.3.1.3.2.33 HALO (EM) – WPAI

Tabelle 4-675: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,1086	0,4821	0,8877	0,2746	0,8686	0,9304	0,1917	0,3193	0,5975	0,9192	0,7167

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Absentismus)“ (Tabelle 4-675).

Tabelle 4-676: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – mITTa**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,0443	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,3155

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-677: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – mITTa**

WPAI (Absentismus) – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Alter	18 – 45	n	28	164	146
		Hedges’ g	0,23 [-0,205; 0,669] 0,2985	0,27 [-0,168; 0,716] 0,2251	-0,04 [-0,294; 0,214] 0,7558
	> 45 Jahre	n	17	92	103
		Hedges’ g	-0,67 [-1,251; -0,082] 0,0254	-0,41 [-0,988; 0,166] 0,1628	0,25 [-0,087; 0,583] 0,1465
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Absentismus)“ wurde für die Subgruppe „Alter“ beobachtet (Tabelle 4-676).

Hinsichtlich des Merkmals „Alter“ wiesen weder Patienten von 18 – 45 Jahren noch über 45 Jahre einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt auf (Tabelle 4-677). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Alter“ getroffen werden.

Tabelle 4-678: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,8609	0,4861	0,4561	0,9033	0,2681	0,0218	0,2431	0,8326	0,4838	0,4240	0,8998

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-679: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – ITT-Population**

WPAI (Präsentismus) – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Beta-Blocker	n	13	8	10
		Hedges’ g	-0,89 [-1,813; 0,029] 0,0577	**-1,18** **[-2,070; -0,286]** 0,0096	-0,41 [-1,345; 0,534] 0,3974
	Antikonvulsiva	n	24	23	19
		Hedges’ g	0,23 [-0,343; 0,804] 0,4310	0,31 [-0,299; 0,912] 0,3215	0,10 [-0,508; 0,708] 0,7475
	Antidepressiva	n	11	15	8
		Hedges’ g	-0,18 [-0,958; 0,602] 0,6545	0,40 [-0,521; 1,319] 0,3951	0,49 [-0,378; 1,362] 0,2677
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ wurde für die Subgruppe „Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-678).

Hinsichtlich des Merkmals „Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline“ wiesen Patienten unter monatlicher Dosierung und Beta-Blockern einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-679). Patienten mit Antikonvulsiva (Topiramat) oder Antidepressiva wiesen keinen statistisch signifikanten Effekt auf. Eine abschließende Bewertung kann nicht erfolgen.

Tabelle 4-680: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – mITTa**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,6725	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,0366

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-681: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – mITTa**

WPAI (Präsentismus) – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Kopfschmerztage zu Baseline	4 – 9 Tage	n	31	162	174
		Hedges’ g	-0,37 [-0,787; 0,049] 0,0836	-0,47 [-0,888; -0,052] 0,0274	-0,07 [-0,320; 0,170] 0,5506
	10 – 14 Tage	n	14	90	72
		Hedges’ g	0,48 [-0,159; 1,129] 0,1401	0,30 [-0,356; 0,959] 0,3683	-0,22 [-0,592; 0,156] 0,2537
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ wurde für die Subgruppe „Kopfschmerztage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-680).

Hinsichtlich des Merkmals „Kopfschmerztage zu Baseline“ wiesen weder Patienten mit 4 – 9 noch Patienten mit 10 – 14 Tagen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt in einer der beiden Dosierungen in Monat 3 auf (Tabelle 4-681). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Kopfschmerztage zu Baseline“ getroffen werden.

Tabelle 4-682: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,8591	0,4631	0,6064	0,8725	0,5897	0,1585	0,1929	0,7591	0,6267	0,5178	0,9143

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Tabelle 4-682).

Tabelle 4-683: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ – mITTa**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,9465	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,0572

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Tabelle 4-683).

Tabelle 4-684: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,9872	0,6003	0,8375	0,8521	0,3322	0,1713	0,6796	0,7486	0,1879	0,5686	0,8542

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ (Tabelle 4-684).

Tabelle 4-685: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ – mITTa**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,9724	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,2014

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ (Tabelle 4-685).

4.3.1.3.2.34 HALO (EM) – MSQoL

Tabelle 4-686: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,9152	0,9223	0,5592	0,4147	0,6948	0,4335	0,8857	0,4758	0,4490	0,2434	0,7420

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-686).

Tabelle 4-687: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,2691	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,0005

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-688: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Kopfschmerztage zu Baseline	4 – 9 Tage	n	31	162	174
		Hedges’ g	0,15 [-0,236; 0,533] 0,4493	0,20 [-0,186; 0,580] 0,3131	0,03 [-0,180; 0,249] 0,7524
	10 – 14 Tage	n	14	90	72
		Hedges’ g	0,31 [-0,250; 0,880] 0,2750	0,57 [-0,013; 1,146] 0,0555	0,28 [-0,036; 0,590] 0,0833
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppe „Kopfschmerztage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-687).

Hinsichtlich des Merkmals „Kopfschmerztage zu Baseline“ wiesen weder Patienten mit 4 – 9 Tagen noch Patienten mit 10 – 14 Tagen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt in einer der beiden Dosierungen in Monat 3 auf (Tabelle 4-688). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Kopfschmerztage zu Baseline“ getroffen werden.

Tabelle 4-689: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migränearzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,7808	0,9171	0,6878	0,4465	0,5921	0,1314	0,4750	0,5050	0,2167	0,4412	0,9616

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-689).

Tabelle 4-690: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,1960	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	< 0,0001

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-691: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Kopfschmerztage zu Baseline	4 – 9 Tage	n	31	162	174
		Hedges’ g	0,04 [-0,343; 0,425] 0,8341	0,05 [-0,330; 0,435] 0,7877	0,01 [-0,205; 0,224] 0,9300
	10 – 14 Tage	n	14	90	72
		Hedges’ g	0,22 [-0,349; 0,780] 0,4538	0,39 [-0,189; 0,963] 0,1881	0,22 [-0,094; 0,531] 0,1713
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppe „Kopfschmerztage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-690).

Hinsichtlich des Merkmals „Kopfschmerztage zu Baseline“ wiesen weder Patienten mit 4 – 9 Tagen noch Patienten mit 10 – 14 Tagen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt in einer der beiden Dosierungen in Monat 3 auf (Tabelle 4-691). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Kopfschmerztage zu Baseline“ getroffen werden.

Tabelle 4-692: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migränearzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,7667	0,8935	0,2727	0,3534	0,7600	0,8890	0,4419	0,3465	0,1105	0,6098	0,7839

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ (Tabelle 4-692).

Tabelle 4-693: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,1550	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,0120

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-694: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population**

MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Kopfschmerztage zu Baseline	4 – 9 Tage	n	31	162	174
		Hedges’ g	0,05 [-0,333; 0,436] 0,7936	0,14 [-0,242; 0,523] 0,4705	0,10 [-0,116; 0,312] 0,3700
	10 – 14 Tage	n	14	90	72
		Hedges’ g	-0,02 [-0,585; 0,542] 0,9413	0,22 [-0,353; 0,795] 0,4509	0,25 [-0,062; 0,564] 0,1164
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ wurde für die Subgruppe „Kopfschmerztage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-693).

Hinsichtlich des Merkmals „Kopfschmerztage zu Baseline“ wiesen weder Patienten mit 4 – 9 Tagen noch Patienten mit 10 – 14 Tagen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt in einer der beiden Dosierungen in Monat 3 auf (Tabelle 4-694). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Kopfschmerztage zu Baseline“ getroffen werden.

4.3.1.3.2.35 HALO (EM) – MSQoL-Responder

Tabelle 4-695: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,4767	0,8835	0,7964	0,3552	0,4705	0,5238	0,1112	0,9617	0,1339	0,9513	0,8091

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-695).

Tabelle 4-696: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTa**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,8406	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,0761

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-696).

Tabelle 4-697: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migränearzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,7355	0,7139	0,1363	0,5931	0,5155	0,6734	0,0460	0,0741	0,6749	0,2206	0,8310

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-698: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	31	29	17
		# Responder	16	25	10
		RR	**1,67** **[1,153; 2,420]** **0,0067**	1,14 [0,675; 1,924] 0,6246	0,68 [0,447; 1,042] 0,0769
	Nein	n	233	235	243
		# Responder	174	186	197
		RR	1,06 [0,960; 1,171] 0,2520	1,09 [0,986; 1,195] 0,0948	1,02 [0,937; 1,120] 0,5992
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppe „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-697).

Hinsichtlich des Merkmals „Übergebrauch an Akutmedikation“ wiesen Patienten mit Übergebrauch unter vierteljährlicher Dosierung einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-698). Patienten ohne Übergebrauch oder unter monatlicher Dosierung wiesen keinen statistisch signifikanten Effekt auf. Eine abschließende Bewertung kann nicht erfolgen.

Tabelle 4-699: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,4851	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,0420

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-700: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Kopfschmerztage zu Baseline	4 – 9 Tage	n	31	162	174
		# Responder	0	123	133
		RR	**47,88** **[3,058; 749,777]** **0,0058**	**48,20** **[3,078; 754,656]** **0,0058**	1,01 [0,893; 1,135] 0,9126
	10 – 14 Tage	n	14	90	72
		# Responder	0	68	58
		RR	**21,95** **[1,437; 335,251]** **0,0264**	**23,40** **[1,532; 357,331]** **0,0234**	1,07 [0,905; 1,255] 0,4420
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppe „Kopfschmerztage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-699).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch die Anzahl der Kopfschmerztage zu Baseline vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten mit 4 – 9 Tagen als auch mit 10 – 14 Tagen in Monat 3 einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-700). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-701: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,3293	0,5903	0,4343	0,9313	0,2527	0,6328	0,2643	0,0857	0,4455	0,1423	0,9201

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-701).

Tabelle 4-702: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,2096	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,0239

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-703: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTa-Population**

MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Kopfschmerztage zu Baseline	4 – 9 Tage	n	31	162	174
		# Responder	0	103	117
		RR	**40,13** **[2,560; 629,042]** **0,0086**	**42,42** **[2,707; 664,683]** **0,0076**	1,06 [0,905; 1,236] 0,4818
	10 – 14 Tage	n	14	90	72
		# Responder	0	56	54
		RR	**18,10** **[1,183; 277,126]** **0,0375**	**21,80** **[1,426; 333,192]** **0,0267**	1,21 [0,978; 1,486] 0,0799
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppe „Kopfschmerztage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-702).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch die Anzahl der Kopfschmerztage zu Baseline vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten mit 4 – 9 Tagen als auch mit 10 – 14 Tagen in Monat 3 einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-703). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-704: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,7971	0,5795	0,0121	0,4101	0,6017	0,9345	0,2587	0,3828	0,0056	0,4940	0,8224

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-705: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**

MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung) – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Rasse	Kaukasier	n	224	230	240
		# Responder	127	148	167
		RR	1,13 [0,977; 1,318] 0,0970	**1,23** **[1,065; 1,414]** **0,0046**	1,08 [0,952; 1,228] 0,2291
	Nicht-Kaukasier	n	69	59	47
		# Responder	43	35	21
		RR	0,95 [0,720; 1,259] 0,7300	0,72 [0,497; 1,035] 0,0758	0,75 [0,514; 1,103] 0,1458
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	53	50	64

MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung) – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		# Responder	19	34	42
		RR	**1,90** **[1,262; 2,850]** **0,0021**	**1,83** **[1,225; 2,735]** **0,0032**	0,97 [0,744; 1,252] 0,7887
	Nein	n	240	239	223
		# Responder	151	149	146
		RR	0,99 [0,863; 1,138] 0,8968	1,04 [0,908; 1,192] 0,5665	1,05 [0,916; 1,204] 0,4840
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, emotionale Verfassung)“ wurde für die Subgruppen „Rasse“ und „Vortherapie Topiramat“ beobachtet (Tabelle 4-704).

Hinsichtlich des Merkmals „Rasse“ wiesen Kaukasier unter monatlicher Dosierung einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-705). Nicht-Kaukasier oder Patienten unter vierteljährlicher Dosierung wiesen keinen statistisch signifikanten Effekt auf. Eine abschließende Bewertung kann nicht erfolgen.

Nach einer Vortherapie Topiramat zeigten die Pateinten einen klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab. Patienten ohne Vortherapie wiesen einen gleichgerichteten Effekt auf.

Tabelle 4-706: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,6426	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,0052

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-707: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population**

MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung) – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Kopfschmerztage zu Baseline	4 – 9 Tage	n	31	162	174
		# Responder	0	103	110
		RR	**40,13** **[2,560; 629,042]** **0,0086**	**39,89** **[2,545; 625,320]** **0,0087**	0,99 [0,845; 1,170] 0,9451
	10 – 14 Tage	n	14	90	72
		# Responder	0	55	50
		RR	**17,78** **[1,162; 272,282]** **0,0387**	**20,20** **[1,320; 309,054]** **0,0308**	1,14 [0,907; 1,423] 0,2655
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ wurde für die Subgruppe „Kopfschmerztage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-706).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch die Anzahl der Kopfschmerztage zu Baseline vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten mit 4 – 9 Tagen als auch mit 10 – 14 Tagen in Monat 3 einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-707). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-708: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Anti-konvulsiva vs. Anti-depressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,7971	0,5795	0,0121	0,4101	0,6017	0,9345	0,2587	0,3828	0,0056	0,4940	0,8224

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-709: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**

MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung) – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Rasse	Kaukasier	n	224	230	240
		# Responder	127	148	167
		RR	1,13 [0,977; 1,318] 0,0970	**1,23** **[1,065; 1,414]** **0,0046**	1,08 [0,952; 1,228] 0,2291
	Nicht-Kaukasier	n	69	59	47
		# Responder	43	35	21
		RR	0,95 [0,720; 1,259] 0,7300	0,72 [0,497; 1,035] 0,0758	0,75 [0,514; 1,103] 0,1458
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	53	50	64

MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung) – ITT					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 294**	**vj.** **N = 291**	**mtl.** **N = 290**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
		# Responder	19	34	42
		RR	**1,90** **[1,262; 2,850]** **0,0021**	**1,83** **[1,225; 2,735]** **0,0032**	0,97 [0,744; 1,252] 0,7887
	Nein	n	240	239	223
		# Responder	151	149	146
		RR	0,99 [0,863; 1,138] 0,8968	1,04 [0,908; 1,192] 0,5665	1,05 [0,916; 1,204] 0,4840
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ wurde für die beiden Subgruppen „Rasse“ und „Vortherapie Topiramat“ beobachtet (Tabelle 4-708).

Hinsichtlich des Merkmals „Rasse“ wiesen Kaukasier unter monatlicher Dosierung einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-709). Nicht-Kaukasier oder kaukasische Patienten unter monatlicher Dosierung wiesen keinen statistisch signifikanten Effekt auf. Eine abschließende Bewertung kann nicht erfolgen.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Topiramat“ wiesen Patienten mit Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-709). Patienten ohne Vortherapie wiesen keinen statistisch signifikanten Effekt auf. Eine abschließende Bewertung kann nicht erfolgen.

Tabelle 4-710: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
Monat 3	0,6426	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,0052

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-711: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTa-Population**

MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung) – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Kopfschmerztage zu Baseline	4 – 9 Tage	n	31	162	174
		# Responder	0	103	110
		RR	**40,13** **[2,560; 629,042]** **0,0086**	**39,89** **[2,545; 625,320]** **0,0087**	0,99 [0,845; 1,170] 0,9451
	10 – 14 Tage	n	14	90	72
		# Responder	0	55	50
		RR	**17,78** **[1,162; 272,282]** **0,0387**	**20,20** **[1,320; 309,054]** **0,0308**	1,14 [0,907; 1,423] 0,2655
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ wurde für die Subgruppe „Kopfschmerztage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-710).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch die Anzahl der Kopfschmerztage zu Baseline vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten mit 4 – 9 Tagen als auch mit 10 – 14 Tagen in Monat 3 einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-711). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.2.36 HALO (EM) – UEs

Tabelle 4-712: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UE“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migränearzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
	0,7144	0,4427	0,6715	0,9181	0,9464	0,6758	0,7779	0,6465	0,5373	0,5204	0,8099

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „UEs“ (Tabelle 4-712).

Tabelle 4-713: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
	0,5748	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,0110

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-714: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„UEs“ – mITTa-Population**

UEs – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 252**	**mtl.** **N = 246**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Kopfschmerztage zu Baseline	4 – 9	n	31	162	174
		# Responder	22	115	119
		RR	1,00 [0,782; 1,279] 0,9982	0,96 [0,753; 1,233] 0,7689	0,96 [0,837; 1,109] 0,6046
	10 – 14 Tage	n	14	90	72
		# Responder	7	60	49
		RR	1,33 [0,774; 2,297] 0,2998	1,36 [0,787; 2,353] 0,2695	1,02 [0,823; 1,266] 0,8512
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „UEs“ wurde für die Subgruppe „Kopfschmerztage zu Baseline“ gefunden (Tabelle 4-713).

In den Einzelergebnissen der Subgruppen fanden sich keine signifikanten Effekte (Tabelle 4-714). Eine abschließende Bewertung kann nicht vorgenommen werden.

4.3.1.3.2.37 HALO (EM) – UEs von besonderem Interesse

Tabelle 4-715: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migränearzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
	0,9960	0,9968	0,9953	0,9950	0,9893	1,0000	1,0000	1,0000	0,9905	1,0000	0,9930

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „UEs von besonderem Interesse“ (Tabelle 4-715).

Tabelle 4-716: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
	0,2681	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,7141

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der mITTa keine Effektmodifikation für den Endpunkt „UEs von besonderem Interesse“ (Tabelle 4-716).

4.3.1.3.2.38 HALO (EM) – Therapieabbruch aufgrund von UE

Tabelle 4-717: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Alter[1]	Geschlecht[1]	Rasse[1]	Geographische Region[1]	Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline[1]	Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline	Übergebrauch an Akutmedikation	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline	Vortherapie Topiramat[1]	Vortherapie Botox[1]	Kopfschmerztage zu Baseline
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
	0,2778	0,9980	0,9953	0,7714	0,7279	0,9995	1,0000	0,9959	0,6521	0,9933	0,2355

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (Tabelle 4-717).

Tabelle 4-718: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
	0,0228	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,3528

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-719: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ – mITTa-Population**

Therapieabbruch aufgrund von UE – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Alter	18-45 Jahre	n	28	164	146
		# Responder	0	2	3
		RR	0,87 [0,043; 17,578] 0,9255	1,36 [0,072; 25,654] 0,8367	1,68 [0,285; 9,944] 0,5646
	>45 Jahre	n	17	92	103
		# Responder	2	2	0
		RR	0,18 [0,028; 1,224] 0,0800	**0,03** **[0,002; 0,675]** **0,0266**	0,18 [0,009; 3,675] 0,2643
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Es zeigte sich in der mITTa eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ in der Subgruppe „Alter“ (Tabelle 4-718).

Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen Patienten > 45 Jahren unter einer vierteljährlichen Dosierung einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf. Für Patienten im Alter von 18 – 45 Jahren sowie unter der monatlichen Dosierung war der Effekt gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab (Tabelle 4-719).

4.3.1.3.2.39 HALO (EM) – SUE

Tabelle 4-720: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUE“ – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
	0,9727	0,7837	0,1894	0,7588	0,8075	1,0000	1,0000	0,9866	0,7819	0,9979	0,7944

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „SUE“ (Tabelle 4-720).

Tabelle 4-721: HALO (EM) – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUE“ – mITTa-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Alter**[1]	**Geschlecht**[1]	**Rasse**[1]	**Geographische Region**[1]	**Prophylaktische Migräne-arzneimittel zu Baseline**[1]	**Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline**	**Übergebrauch an Akutmedikation**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline**	**Vortherapie Topiramat**[1]	**Vortherapie Botox**[1]	**Kopfschmerztage zu Baseline**
	18 – 45 vs. > 45 Jahre	weiblich vs. männlich	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	USA vs. Andere	ja vs. nein	Beta-Blocker vs. Antikonvulsiva vs. Antidepressiva	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – ≤ 12 vs. > 12 Tage	ja vs. nein	ja vs. nein	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage
	0,0444	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,4160

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-722: HALO (EM) – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„SUE“ – mITTa-Population**

SUE – mITTa					
HALO (EM)		**n**	**P** **N = 45**	**vj.** **N = 256**	**mtl.** **N = 249**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. P + zVTa**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Alter	18 – 45 Jahre	n	28	164	146
		# Responder	1	1	2
		RR	0,17 [0,011; 2,651] 0,2065	0,38 [0,036; 4,087] 0,4273	2,25 [0,206; 24,520] 0,5069
	> 45 Jahre	n	17	92	103
		# Responder	2	2	0
		RR	0,18 [0,028; 1,224] 0,0800	**0,03** **[0,002; 0,675]** **0,0266**	0,18 [0,009; 3,675] 0,2643
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Es zeigte sich in der mITTa eine Effektmodifikation für den Endpunkt „SUE“ in der Subgruppe „Alter“ (Tabelle 4-721).

Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen Patienten > 45 Jahren unter einer vierteljährlichen Dosierung einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf. Für Patienten im Alter von 18 – 45 Jahren sowie unter der monatlichen Dosierung war der Effekt gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. (Tabelle 4-722).

4.3.1.3.2.40 FOCUS – MMD

Tabelle 4-723: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapi Funarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6996	0,4261	0,4740	0,2726	0,5677	0,9025	0,0024	0,2493	0,3529
12 Wochen	0,6481	0,3906	0,5330	0,5822	0,3009	0,7240	0,0062	0,2666	0,4428

[1]a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-724: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0424	0,6941	0,1105	0,4024	0,1234	0,3565	0,8944	0,2661	0,6006	0,2011
12 Wochen	0,2697	0,6376	0,7443	0,6075	0,2049	0,6982	0,9743	0,3909	0,7030	0,3855

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-725: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – ITT-Population**

MMD – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	**-0,45** **[-0,649; -0,251]** < 0,0001	**-0,49** **[-0,685; -0,287]** < 0,0001	-0,03 [-0,221; 0,158] 0,7465
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**-0,84** **[-1,171; -0,505]** < 0,0001	**-1,24** **[-1,586; -0,901]** < 0,0001	**-0,50** **[-0,851; -0,152]** **0,0049**
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	**-0,67** **[-0,867; -0,463]** < 0,0001	**-0,67** **[-0,869; -0,467]** < 0,0001	0,00 [-0,187; 0,192] 0,9779
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**-1,10** **[-1,439; -0,755]** < 0,0001	**-1,42** **[-1,774; -1,072]** < 0,0001	**-0,39** **[-0,742; -0,047]** **0,0260**

MMD – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	51	53	46
		Hedges' g	**-0,99** **[-1,401; -0,586]** < 0,0001	**-1,07** **[-1,493; -0,641]** < 0,0001	0,02 [-0,379; 0,411] 0,9364
	Nein	n	228	223	237
		Hedges' g	**-0,46** **[-0,642; -0,268]** < 0,0001	**-0,60** **[-0,782; -0,410]** < 0,0001	-0,16 [-0,343; 0,023] 0,0873
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MMD“ wurde für die beiden Subgruppen „Vortherapie Topiramat“ und „Vortherapie Candesartan“ beobachtet (Tabelle 4-723 und Tabelle 4-724).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Topiramat vor (Tabelle 4-725). Sowohl Patienten mit einer Topiramat-Vorbehandlung als auch Patienten ohne eine Topiramat-Vorbehandlung zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Candesartan vor (Tabelle 4-725). Sowohl Patienten mit einer Candesartan-Vorbehandlung als auch Patienten ohne eine Candesartan-Vorbehandlung zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

Tabelle 4-726: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,3570	0,9861	0,9911	NBB	NBB	0,6832	0,0968	0,0895	NBB
12 Wochen	0,7596	0,8481	0,6535	NBB	NBB	0,8488	0,3351	0,1079	NBB

[1]a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-727: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,6866	0,8975	NBB	0,1898	0,4649	0,3385	0,6521	0,0021	NBB	NBB
12 Wochen	0,7865	0,9349	NBB	0,5982	0,6764	0,3937	0,9404	0,0126	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-728: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“ – mITTc-Population**

MMD – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges’ g	0,18 [-0,246; 0,606] 0,4077	-0,28 [-0,705; 0,145] 0,1961	-0,41 [-0,837; 0,022] 0,0630
	Nein	n	40	44	49
		Hedges’ g	**-1,00** **[-1,460; -0,544]** < 0,0001	**-1,22** **[-1,678; -0,765]** < 0,0001	-0,30 [-0,714; 0,110] 0,1512
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges’ g	-0,25 [-0,676; 0,177] 0,2519	-0,53 [-0,961; -0,100] 0,0157	-0,24 [-0,665; 0,189] 0,2744
	Nein	n	40	44	49
		Hedges’ g	**-1,23** **[-1,701; -0,759]** < 0,0001	**-1,23** **[-1,686; -0,773]** < 0,0001	-0,11 [-0,518; 0,302] 0,6054
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MMD“ wurde für die Subgruppe „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-727).

Hinsichtlich des Merkmals „Übergebrauch an Akutmedikation“ wiesen Patienten ohne Übergebrauch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt in beiden Dosierungen auf (Tabelle 4-728). Patienten mit Übergebrauch wiesen einen gleichgerichteten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Übergebrauch an Akutmedikation“ getroffen werden.

4.3.1.3.2.41 FOCUS – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD

Tabelle 4-729: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Migränetyp[1]	Geschlecht[1]	Alter[1]	Geo-graphische Region[1]	Rasse	Vortherapie Beta-Blocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0629	0,8830	0,5219	0,6973	0,9986	0,6592	0,0114	0,5681	0,7180
12 Wochen	0,1784	0,8154	0,9606	0,9122	0,9985	0,1366	0,0109	0,4862	0,6362

[1]a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-730: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-säure**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,3489	0,2345	0,8615	0,4931	0,2124	0,1594	0,8243	0,2087	0,9040	0,3569
12 Wochen	0,4105	0,9218	0,4888	0,9218	0,1946	0,3168	0,9359	0,2017	0,9921	0,5619

[1] a priori definierte Subgruppen

[2]Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-731: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – ITT-Population**

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	212	216
		# Responder	34	78	77
		RR	**2,01** **[1,416; 2,860]** **< 0,0001**	**1,95** **[1,370; 2,775]** **0,0002**	0,97 [0,753; 1,246] 0,8055
	Nein	n	93	63	67
		# Responder	9	22	35
		RR	**3,61** **[1,780; 7,314]** **0,0004**	**5,40** **[2,785; 10,463]** **< 0,0001**	1,50 [0,995; 2,248] 0,0527
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	212	216
		# Responder	22	77	69
		RR	**3,07** **[1,996; 4,725]** **< 0,0001**	**2,70** **[1,743; 4,185]** **< 0,0001**	0,88 [0,675; 1,145] 0,3404
	Nein	n	93	63	67

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		# Responder	4	21	32
		RR	**7,75** **[2,794; 21,499]** **< 0,0001**	**11,10** **[4,123; 29,910]** **< 0,0001**	1,43 [0,932; 2,202] 0,1009
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ wurde für die Subgruppe „Vortherapie Topiramat“ beobachtet (Tabelle 4-729).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Topiramat vor (Tabelle 4-731). Sowohl Patienten mit einer Topiramat-Vorbehandlung als auch Patienten ohne eine Topiramat-Vorbehandlung zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

Tabelle 4-732: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,0092	0,8648	0,4006	NBB	NBB	0,1826	0,2789	0,3950	NBB
12 Wochen	0,0264	0,7226	0,4967	NBB	NBB	0,3095	0,2810	0,2120	NBB

[1]a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-733: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,5510	0,5592	NBB	0,2476	0,1104	0,0805	0,0638	0,0346	NBB	NBB
12 Wochen	0,6994	0,6118	NBB	0,1840	0,6174	0,1918	0,0416	0,2282	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2]Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-734: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – mITTc-Population**

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Migränetyp	CM	n	47	48	60
		# Responder	0	8	18
		RR	16,65 [0,988; 280,436] 0,0509	**29,05** **[1,796; 469,751]** **0,0177**	1,80 [0,858; 3,778] 0,1202
	EM	n	36	38	32
		# Responder	0	22	18
		RR	**42,66** **[2,685; 677,854]** **0,0078**	**41,55** **[2,607; 662,451]** **0,0083**	0,97 [0,646; 1,462] 0,8900
Änderung über 12 Wochen					
Migränetyp	CM	n	47	48	60
		# Responder	0	10	15
		RR	**20,57** **[1,240; 341,166]** **0,0349**	**24,34** **[1,494; 396,424]** **0,0250**	1,20 [0,593; 2,427] 0,6119
	EM	n	36	38	32
		# Responder	0	23	15

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		RR	**44,56** **[2,808; 707,051]** **0,0071**	**34,82** **[2,168; 559,064]** **0,0122**	0,77 [0,494; 1,214] 0,2650
Änderung über 12 Wochen					
Häufigkeit Kopfschmerz-tage zu Baseline bei EM	4 – 9	n	14	24	19
		# Responder	0	17	10
		RR	**20,71** **[1,344; 319,230]** **0,0299**	15,62 [0,994; 245,348] 0,0505	0,74 [0,452; 1,222] 0,2423
	10 – 14	n	21	14	13
		# Responder	0	6	5
		RR	**19,28** **[1,174; 316,437]** **0,0382**	**17,52** **[1,051; 292,124]** **0,0461**	0,90 [0,359; 2,242] 0,8168
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		# Responder	0	6	11
		RR	13,31 [0,773; 228,930] 0,0746	**23,00** **[1,399; 378,250]** **0,0282**	1,79 [0,729; 4,401] 0,2042
	Nein	n	40	44	49

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		# Responder	0	24	25
		RR	**44,60** **[2,802; 709,840]** **0,0072**	**41,73** **[2,620; 664,494]** **0,0082**	0,94 [0,637; 1,374] 0,7336
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ wurde für die Subgruppen „Migränetyp“, „Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM“ und „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-732 und Tabelle 4-733).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch den Migränetyp vor (Tabelle 4-734). Sowohl Patienten mit CM als auch Patienten mit EM zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch die Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM vor (Tabelle 4-734). Sowohl Patienten mit 4 – 9 Tagen als auch Patienten mit 10 – 14 Tagen Kopfschmerzen zu Baseline zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab. Die vierteljährliche Dosierung zeigte einen gleichgerichteten Effekt zugunsten von Fremanezumab.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch den Übergebrauch an Akutmedikation vor (Tabelle 4-734). Sowohl Patienten mit Übergebrauch als auch Patienten ohne Übergebrauch zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab. Die monatliche Dosierung zeigte einen gleichgerichteten Effekt zugunsten von Fremanezumab.

4.3.1.3.2.42 FOCUS – MHD

Tabelle 4-735: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,9008	0,6030	0,7455	0,2920	0,4615	0,4810	0,0012	0,1924	0,7852
12 Wochen	0,6527	0,4886	0,6918	0,2076	0,2341	0,3406	0,0083	0,1401	0,7227

[1]a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-736: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-säure**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0205	0,3286	0,0249	0,4838	0,6817	0,5073	0,7296	0,6069	0,4103	0,0410
12 Wochen	0,0366	0,7398	0,4627	0,4776	0,6094	0,8602	0,9701	0,6241	0,4407	0,0951

[1] a priori definierte Subgruppen

[2]Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-737: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – ITT-Population**

MHD – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	**-0,46** **[-0,659; -0,260]** < 0,0001	**-0,46** **[-0,658; -0,260]** < 0,0001	-0,01 [-0,196; 0,183] 0,9471
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**-0,91** **[-1,250; -0,579]** < 0,0001	**-1,18** **[-1,515; -0,836]** < 0,0001	**-0,37** **[-0,716; -0,022]** **0,0370**
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	**-0,68** **[-0,884; -0,479]** < 0,0001	**-0,69** **[-0,896; -0,492]** < 0,0001	-0,04 [-0,226; 0,153] 0,7074
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**-1,18** **[-1,526; -0,834]** < 0,0001	**-1,37** **[-1,723; -1,026]** < 0,0001	-0,30 [-0,641; 0,051] 0,0945

MHD – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	51	53	46
		Hedges' g	**-1,01** **[-1,422; -0,605]** < 0,0001	**-1,01** **[-1,431; -0,585]** < 0,0001	0,11 [-0,280; 0,510] 0,5691
	Nein	n	228	222	237
		Hedges' g	**-0,49** **[-0,676; -0,301]** < 0,0001	**-0,58** **[-0,765; -0,394]** < 0,0001	-0,13 [-0,314; 0,053] 0,1634
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	51	53	46
		Hedges' g	**-1,28** **[-1,700; -0,856]** < 0,0001	**-1,31** **[-1,752; -0,873]** < 0,0001	0,17 [-0,227; 0,564] 0,4042
	Nein	n	228	222	237
		Hedges' g	**-0,71** **[-0,898; -0,517]** < 0,0001	**-0,79** **[-0,982; -0,604]** < 0,0001	-0,15 [-0,330; 0,036] 0,1156

MHD – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Valproinsäure	Ja	n	83	86	92
		Hedges' g	-0,27 [-0,571; 0,037] 0,0852	**-0,60** **[-0,899; -0,292]** 0,0001	**-0,34** **[-0,635; -0,041]** **0,0258**
	Nein	n	196	190	191
		Hedges' g	**-0,73** **[-0,933; -0,521]** < 0,0001	**-0,67** **[-0,874; -0,464]** < 0,0001	0,02 [-0,181; 0,221] 0,8434
Änderung in Monat 3					
4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie	Ja	n	30	29	25
		Hedges' g	**-1,03** **[-1,573; -0,487]** 0,0002	**-1,05** **[-1,621; -0,488]** 0,0003	0,02 [-0,511; 0,559] 0,9287
	Nein	n	249	247	258
		Hedges' g	**-0,53** **[-0,708; -0,349]** < 0,0001	**-0,60** **[-0,778; -0,422]** < 0,0001	-0,10 [-0,278; 0,072] 0,2479
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MHD“ wurde für die vier Subgruppen „Vortherapie Topiramat“, „Vortherapie Candesartan“, „Vortherapie Valproinsäure“ und „4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie“ beobachtet (Tabelle 4-735 und Tabelle 4-736).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Topiramat vor (Tabelle 4-737). Sowohl Patienten mit einer Topiramat-Vorbehandlung als auch Patienten ohne eine Topiramat-Vorbehandlung zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Candesartan vor (Tabelle 4-737). Sowohl Patienten mit einer Candesartan-Vorbehandlung als auch Patienten ohne eine Candesartan-Vorbehandlung zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Valproinsäure vor (Tabelle 4-737). Sowohl Patienten mit einer Valproinsäure-Vorbehandlung als auch Patienten ohne eine Valproinsäure-Vorbehandlung zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie vor (Tabelle 4-737). Sowohl Patienten mit Vortherapie als auch Patienten ohne Vortherapie zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

Tabelle 4-738: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,3236	0,8920	0,7055	NBB	NBB	0,4512	0,0364	0,1087	NBB
12 Wochen	0,6600	0,8785	0,9010	NBB	NBB	0,7256	0,1417	0,1353	NBB

[1]a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-739: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,6997	0,9139	NBB	0,3196	0,2262	0,3191	0,4762	0,0020	NBB	NBB
12 Wochen	0,5715	0,7580	NBB	0,6294	0,2845	0,4635	0,9183	0,0245	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-740: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MHD“ – mITTc-Population**

MHD – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	53	71	75
		Hedges’ g	-0,06 [-0,412; 0,302] 0,7618	-0,40 [-0,753; -0,043] 0,0282	-0,33 [-0,660; -0,003] 0,0476
	Nein	n	30	15	17
		Hedges’ g	**-0,91** **[-1,556; -0,256]** 0,0063	**-1,07** **[-1,708; -0,435]** 0,0010	-0,34 [-1,038; 0,362] 0,3442
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges’ g	0,23 [-0,192; 0,661] 0,2811	-0,40 [-0,830; 0,024] 0,0646	-0,58 [-1,014; -0,145] 0,0089
	Nein	n	40	44	49
		Hedges’ g	**-1,01** **[-1,466; -0,550]** < 0,0001	**-0,86** **[-1,292; -0,418]** 0,0001	-0,02 [-0,429; 0,390] 0,9252

MHD – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	-0,27 [-0,696; 0,158] 0,2169	**-0,63** **[-1,069; -0,201]** 0,0041	-0,32 [-0,747; 0,109] 0,1443
	Nein	n	40	44	49
		Hedges' g	**-1,24** **[-1,711; -0,767]** < 0,0001	**-1,10** **[-1,547; -0,649]** < 0,0001	-0,02 [-0,427; 0,392] 0,9335
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MHD“ wurde für die beiden Subgruppen „Vortherapie Topiramat“ und „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-738 und Tabelle 4-739).

Patienten ohne Topiramat-Vorbehandlung zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab (Tabelle 4-740). Patienten mit Topiramat-Vorbehandlung zeigten unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab einen gleichgerichteten Effekt. Eine abschließende Bewertung des Effektes ist nicht möglich.

Patienten ohne Übergebrauch zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab (Tabelle 4-740). Patienten mit Übergebrauch zeigten einen gleichgerichteten Effekt zugunsten von Fremanezumab. Eine abschließende Bewertung des Effektes ist nicht möglich.

4.3.1.3.2.43 FOCUS – Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD

Tabelle 4-741: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,2161	0,3913	0,9510	0,7916	0,8146	0,3881	0,1136	0,8784	0,8369
12 Wochen	0,1197	0,8499	0,9531	0,7091	0,5940	0,8907	0,0964	0,6797	0,6657

[1]a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-742: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-säure**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0853	0,6334	0,3324	0,5577	0,7962	0,2252	0,9158	0,6577	0,9835	0,1398
12 Wochen	0,8099	0,8735	0,5780	0,7001	0,2835	0,0933	0,9687	0,3620	0,8902	0,7629

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es lag keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ vor (Tabelle 4-741 und Tabelle 4-742).

Tabelle 4-743: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,1262	0,3397	0,1618	NBB	NBB	0,2209	0,4398	0,3125	NBB
12 Wochen	0,2513	0,7954	0,8245	NBB	NBB	0,7564	0,1494	0,2932	NBB

[1]a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-744: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vor-therapie Cande-sartan	Vor-therapie Botox	Vor-therapie Valproin-saüre	Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline	Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]	Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,6673	0,8578	NBB	0,1880	0,3394	0,2503	0,3388	0,0272	NBB	NBB
12 Wochen	0,3578	0,8991	NBB	0,2873	0,9276	0,1411	0,6085	0,3683	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-745: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ – mITTc-Population**

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		# Responder	0	5	16
		RR	11,26 [0,642; 197,390] 0,0975	**33,00** **[2,043; 532,953]** **0,0138**	**3,13** **[1,258; 7,763]** **0,0141**
	Nein	n	40	44	49
		# Responder	0	25	27
		RR	**46,42** **[2,919; 737,992]** **0,0065**	**45,00** **[2,831; 715,193]** **0,0070**	0,97 [0,676; 1,391] 0,8677
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MHD“ wurde für die Subgruppe „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-744).

Patienten ohne Übergebrauch zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab (Tabelle 4-745). Patienten mit Übergebrauch zeigten einen gleichgerichteten und unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab einen signifikanten Effekt zugunsten von Fremanezumab. Eine abschließende Bewertung des Effektes ist nicht möglich.

4.3.1.3.2.44 FOCUS – Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

Tabelle 4-746: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6361	0,3859	0,4242	0,2973	0,6392	0,7072	0,0040	0,2754	0,3719
12 Wochen	0,7889	0,2816	0,5225	0,1975	0,3114	0,5860	0,0148	0,1542	0,4971

[1]a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-747: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-säure**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0175	0,3585	0,0245	0,6823	0,3775	0,3012	0,7152	0,6497	0,4839	0,0772
12 Wochen	0,0432	0,4779	0,4846	0,6041	0,2092	0,8066	0,9084	0,5289	0,5607	0,1427

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-748: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – ITT-Population**

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	**-0,41** **[-0,606; -0,208]** < 0,0001	**-0,49** **[-0,687; -0,289]** < 0,0001	-0,07 [-0,264; 0,115] 0,4406
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**-0,91** **[-1,250; -0,579]** < 0,0001	**-1,14** **[-1,479; -0,803]** < 0,0001	-0,30 [-0,641; 0,051] 0,0942
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	**-0,62** **[-0,824; -0,420]** < 0,0001	**-0,68** **[-0,877; -0,474]** < 0,0001	-0,07 [-0,256; 0,123] 0,4898
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**-1,15** **[-1,499; -0,810]** < 0,0001	**-1,22** **[-1,563; -0,881]** < 0,0001	-0,18 [-0,520; 0,170] 0,3193

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	51	53	46
		Hedges' g	**-1,00** **[-1,408; -0,593]** < 0,0001	**-1,02** **[-1,448; -0,600]** < 0,0001	0,06 [-0,332; 0,458] 0,7549
	Nein	n	228	223	237
		Hedges' g	**-0,44** **[-0,625; -0,251]** < 0,0001	**-0,59** **[-0,777; -0,405]** < 0,0001	-0,17 [-0,351; 0,016] 0,0738
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	51	53	46
		Hedges' g	**-1,32** **[-1,745; -0,896]** < 0,0001	**-1,25** **[-1,685; -0,814]** < 0,0001	0,15 [-0,250; 0,541] 0,4711
	Nein	n	228	223	237
		Hedges' g	**-0,64** **[-0,832; -0,453]** < 0,0001	**-0,75** **[-0,934; -0,557]** < 0,0001	-0,14 [-0,324; 0,043] 0,1323

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Valproinsäure	Ja	n	83	86	92
		Hedges' g	-0,22 [-0,526; 0,080] 0,1496	**-0,62** **[-0,929; -0,321]** < 0,0001	**-0,42** **[-0,723; -0,127]** **0,0052**
	Nein	n	196	190	191
		Hedges' g	**-0,69** **[-0,894; -0,483]** < 0,0001	**-0,68** **[-0,883; -0,473]** < 0,0001	0,00 [-0,196; 0,206] 0,9612
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ wurde für die drei Subgruppen „Vortherapie Topiramat“, „Vortherapie Candesartan“ „Vortherapie Valproinsäure“ beobachtet (Tabelle 4-746 und Tabelle 4-747).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Topiramat vor (Tabelle 4-748). Hinsichtlich der Änderung in Monat 3 und über 12 Wochen wiesen sowohl Patienten mit als auch ohne Vortherapie Topiramat einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt einer beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Candesartan vor (Tabelle 4-748). Hinsichtlich der Änderung in Monat 3 und über 12 Wochen wiesen sowohl Patienten mit als auch ohne Vortherapie Candesartan einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt einer beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Valproinsäure“ wiesen Patienten mit Vortherapie in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-748). Der Effekt unter vierteljährlicher Dosierung war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Bei Patienten ohne Vortherapien lag ein klinisch relevanter Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen vor.
Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-749: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,1569	0,9160	0,4833	NBB	NBB	0,7307	0,0331	0,0522	NBB
12 Wochen	0,4227	0,7841	0,9715	NBB	NBB	0,8435	0,1805	0,0750	NBB

[1]a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-750: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,6909	0,6290	NBB	0,0676	0,1670	0,1321	0,2687	0,0058	NBB	NBB
12 Wochen	0,8884	0,7230	NBB	0,3027	0,2243	0,1508	0,6181	0,0148	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-751: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – mITTc-Population**

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	53	71	75
		Hedges’ g	-0,01 [-0,365; 0,349] 0,9645	-0,40 [-0,755; -0,044] 0,0275	-0,40 [-0,727; -0,069] 0,0179
	Nein	n	30	15	17
		Hedges’ g	-0,79 [-1,429; -0,144] 0,0165	**-1,17** **[-1,812; -0,523]** 0,0004	-0,50 [-1,210; 0,203] 0,1627
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges’ g	0,24 [-0,189; 0,664] 0,2752	-0,35 [-0,773; 0,079] 0,1108	-0,55 [-0,979; -0,112] 0,0136
	Nein	n	40	44	49
		Hedges’ g	**-0,84** **[-1,290; -0,390]** 0,0003	**-0,97** **[-1,417; -0,532]** < 0,0001	-0,26 [-0,675; 0,148] 0,2089

Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges' g	-0,20 [-0,627; 0,226] 0,3570	-0,54 [-0,970; -0,109] 0,0141	-0,33 [-0,761; 0,096] 0,1280
	Nein	n	40	44	49
		Hedges' g	**-1,18** **[-1,646; -0,710]** < 0,0001	**-1,08** **[-1,531; -0,635]** < 0,0001	-0,09 [-0,497; 0,322] 0,6758
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wurde für die beiden Subgruppen „Vortherapie Topiramat“ und „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-749 und Tabelle 4-750).

Patienten ohne Topiramat-Vortherapie unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab (Tabelle 4-751). Patienten mit Topiramat-Vortherapie und unter vierteljährlicher Dosierung zeigen einen gleichgerichteten Effekt zugunsten von Fremanezumab. Eine abschließende Bewertung des Effektes ist nicht möglich.

Patienten ohne Übergebrauch an Akutmedikation zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab (Tabelle 4-751). Patienten mit Übergebrauch an Akutmedikation zeigten einen gleichgerichteten Effekt zugunsten von Fremanezumab. Eine abschließende Bewertung des Effektes ist nicht möglich.

4.3.1.3.2.45 FOCUS – Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat

Tabelle 4-752: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6732	0,1766	0,7052	0,6271	0,4847	0,8637	0,0681	0,4915	0,2291
12 Wochen	0,8313	0,1183	0,9313	0,6157	0,4796	0,7969	0,2912	0,4927	0,2396

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-753: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-säure**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,1332	0,5883	0,6427	0,3513	0,0680	0,5791	0,3884	0,1186	0,9291	0,8754
12 Wochen	0,2357	0,2563	0,6357	0,6644	0,1412	0,5533	0,8366	0,3162	0,9407	0,8753

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es liegt keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ vor (Tabelle 4-752 und Tabelle 4-753).

Tabelle 4-754: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6440	0,6789	0,3650	NBB	NBB	0,5671	0,0683	0,1995	NBB
12 Wochen	0,8727	0,7949	0,6679	NBB	NBB	0,8000	0,3715	0,2424	NBB

[1]a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-755: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,2528	0,5649	NBB	0,1973	0,9389	0,9521	0,9147	0,0254	NBB	NBB
12 Wochen	0,7769	0,6696	NBB	0,4465	0,8243	0,8736	0,9951	0,0202	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-756: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat“ – mITTc-Population**

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges’ g	0,04 [-0,388; 0,463] 0,8621	-0,22 [-0,645; 0,203] 0,3077	-0,27 [-0,698; 0,156] 0,2140
	Nein	n	40	44	49
		Hedges’ g	**-0,74** **[-1,185; -0,293]** 0,0012	**-0,76** **[-1,192; -0,326]** 0,0006	-0,22 [-0,627; 0,195] 0,3025
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges’ g	-0,16 [-0,586; 0,266] 0,4627	-0,31 [-0,735; 0,115] 0,1533	-0,14 [-0,564; 0,287] 0,5233
	Nein	n	40	44	49
		Hedges’ g	**-0,88** **[-1,333; -0,429]** 0,0001	**-0,82** **[-1,257; -0,386]** 0,0002	-0,17 [-0,584; 0,237] 0,4065
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wurde für die Subgruppe „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-755).

Es kann keine abschließende Bewertung bzgl. der Effektmodifikation durch einen Übergebrauch an Akutmedikation vorgenommen werden (Tabelle 4-756). Patienten ohne Übergebrauch zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab. Patienten mit Übergebrauch zeigten einen gleichgerichteten Effekt. Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer klinischen Relevanz in den anderen Gruppen nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

4.3.1.3.2.46 FOCUS – Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat

Tabelle 4-757: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,9384	0,4154	0,6193	0,8599	0,3032	0,7772	0,1515	0,1796	0,2611
12 Wochen	0,9183	0,3268	0,6925	0,6559	0,1942	0,6620	0,4397	0,3655	0,2529

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-758: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vor-therapie Cande-sartan	Vor-therapie Botox	Vor-therapie Valproin-säure	Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline	Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]	Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0623	0,9534	0,5265	0,4238	0,0715	0,8787	0,5388	0,2604	0,8564	0,6521
12 Wochen	0,1963	0,8569	0,3345	0,5360	0,0474	0,6431	0,9717	0,3727	0,7756	0,6125

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-759: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ – ITT-Population**

Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Aurasymptome zu Baseline	Ja	n	161	165	168
		Hedges’ g	-0,33 [-0,545; -0,108] 0,0034	**-0,55** **[-0,767; -0,326]** **< 0,0001**	**-0,23** **[-0,447; -0,016]** **0,0355**
	Nein	n	118	110	115
		Hedges’ g	-0,32 [-0,578; -0,054] 0,0181	-0,18 [-0,439; 0,076] 0,1661	0,18 [-0,085; 0,440] 0,1855
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ wurde für die Subgruppe „Aurasymptome zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-758).

Hinsichtlich der Änderung über 12 Wochen wiesen Patienten mit Aurasymptomen zu Baseline einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt einer monatlichen Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-759). Bei Patienten ohne Aurasymptomen lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-760: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,7342	0,5302	0,5489	NBB	NBB	0,5316	0,2940	0,3028	NBB
12 Wochen	0,9399	0,7078	0,9385	NBB	NBB	0,8295	0,3993	0,2808	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-761: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vor-therapie Cande-sartan	Vor-therapie Botox	Vor-therapie Valproin-saüre	Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline	Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]	Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,1537	0,4790	NBB	0,5881	0,9939	0,6984	0,9610	0,1700	NBB	NBB
12 Wochen	0,6936	0,3662	NBB	0,6628	0,8565	0,7092	0,9820	0,0657	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es lag keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat“ vor (Tabelle 4-760 und Tabelle 4-761).

4.3.1.3.2.47 FOCUS – Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photo- und Phonophobie pro Monat

Tabelle 4-762: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränety p[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,8734	0,2777	0,5250	0,4024	0,3815	0,6198	0,3716	0,1347	0,7978
12 Wochen	0,8624	0,1430	0,3232	0,2121	0,1296	0,7118	0,2750	0,0269	0,9407

[1]a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-763: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vor-therapie Cande-sartan	Vor-therapie Botox	Vor-therapie Valproin-säure	Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline	Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]	Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0496	0,5339	0,6349	0,0490	0,3407	0,4686	0,9490	0,0963	0,3329	0,0029
12 Wochen	0,1975	0,7690	0,6825	0,0011	0,5512	0,9210	0,6441	0,3137	0,3837	0,0001

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-764: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – ITT-Population**

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	137	124	127
		Hedges’ g	**-0,59** **[-0,842; -0,344]** < 0,0001	**-0,66** **[-0,903; -0,407]** < 0,0001	-0,09 [-0,341; 0,155] 0,4636
	Nein	n	142	152	156
		Hedges’ g	**-0,44** **[-0,668; -0,205]** 0,0002	-0,40 [-0,626; -0,167] 0,0007	0,05 [-0,177; 0,270] 0,6824
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	51	53	46
		Hedges’ g	**-0,73** **[-1,129; -0,334]** 0,0003	**-0,67** **[-1,084; -0,264]** 0,0013	0,20 [-0,201; 0,591] 0,3335
	Nein	n	228	223	237
		Hedges’ g	-0,32 [-0,505; -0,133] 0,0008	**-0,44** **[-0,627; -0,259]** < 0,0001	-0,14 [-0,318; 0,048] 0,1482

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vortherapien	2	n	142	141	135
		Hedges' g	-0,32 [-0,556; -0,087] 0,0072	**-0,54** **[-0,777; -0,297]** < 0,0001	-0,21 [-0,447; 0,027] 0,0821
	3	n	82	85	98
		Hedges' g	-0,44 [-0,749; -0,135] 0,0048	-0,32 [-0,616; -0,026] 0,0330	0,06 [-0,227; 0,354] 0,6703
	4	n	55	50	50
		Hedges' g	-0,49 [-0,879; -0,098] 0,0142	**-0,76** **[-1,160; -0,366]** 0,0002	-0,10 [-0,498; 0,291] 0,6061
Änderung über 12 Wochen					
Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vortherapien	2	n	142	141	135
		Hedges' g	-0,36 [-0,597; -0,127] 0,0025	**-0,56** **[-0,800; -0,319]** < 0,0001	-0,19 [-0,431; 0,042] 0,1070
	3	n	82	85	98
		Hedges' g	**-0,54**	-0,37	0,07

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
			[-0,850; -0,232] 0,0006	[-0,670; -0,078] 0,0133	[-0,217; 0,364] 0,6196
	4	n	55	49	50
		Hedges' g	**-0,81** **[-1,215; -0,413]** < 0,0001	**-0,86** **[-1,261; -0,460]** < 0,0001	0,12 [-0,277; 0,512] 0,5590
Änderung in Monat 3					
Vortherapie 4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie	Ja	n	30	29	25
		Hedges' g	**-0,85** **[-1,379; -0,314]** 0,0018	**-0,80** **[-1,356; -0,253]** 0,0042	0,17 [-0,367; 0,705] 0,5369
	Nein	n	249	247	258
		Hedges' g	-0,34 [-0,518; -0,163] 0,0002	**-0,44** **[-0,620; -0,268]** < 0,0001	-0,11 [-0,282; 0,068] 0,2294
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie 4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie	Ja	n	30	29	25
		Hedges' g	**-1,06** **[-1,604; -0,514]** 0,0001	**-0,77** **[-1,320; -0,220]** 0,0061	0,47 [-0,069; 1,015] 0,0874

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
	Nein	n	249	246	258
		Hedges' g	**-0,45** **[-0,624; -0,267]** < 0,0001	**-0,50** **[-0,676; -0,322]** < 0,0001	-0,08 [-0,252; 0,098] 0,3891
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ wurde für die vier Subgruppen „Vortherapie Antidepressiva“, „Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien“, „Vortherapie Candesartan“ und „Vortherapie 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie“ beobachtet (Tabelle 4-762 und Tabelle 4-763).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Antidepressiva“ wiesen Patienten mit Vortherapie in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-764). Bei Patienten ohne Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Hinsichtlich des Merkmals „Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien“ wiesen Patienten mit zwei oder vier Vortherapien in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-764). Bei Patienten mit drei Vortherapien lag ein klinisch relevanter Effekt einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung vor. Der Effekt unter monatlicher Dosierung war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Hinsichtlich der Änderung über 12 Wochen wiesen Patienten mit zwei oder vier Vortherapien einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf. Bei Patienten mit drei Vortherapien lag lediglich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten der vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab vor. Der Effekt ist für beide Dosierungen und Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Candesartan“ wiesen Patienten mit Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-764). Bei Patienten ohne Vortherapie lag lediglich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten der monatlichen Dosierung von Fremanezumab vor. Der Effekt unter vierteljährlicher Dosierung war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie“ wiesen Patienten mit Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-764). Bei Patienten ohne Vortherapie in Monat 3 lag lediglich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten der monatlichen Dosierung von Fremanezumab vor. Der Effekt unter vierteljährlicher Dosierung war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Über 12 Wochen zeigte sich ein klinisch relevanter Effekt über alle Subgruppen hinweg.

Tabelle 4-765: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,3835	0,6727	0,0620	NBB	NBB	0,6626	0,9520	0,0891	NBB
12 Wochen	0,4087	0,5251	0,3430	NBB	NBB	0,7288	0,9246	0,5437	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-766: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,2268	0,4193	NBB	0,5346	0,7943	0,8020	0,7842	0,0282	NBB	NBB
12 Wochen	0,0234	0,3036	NBB	0,7395	0,5898	0,6538	0,7944	0,1677	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-767: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ – mITTc-Population**

Tage mit Übelkeit oder Erbrechen – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	11	12	12
		Hedges’ g	0,02 [-0,794; 0,843] 0,9533	0,10 [-0,718; 0,920] 0,8087	0,04 [-0,758; 0,842] 0,9182
	Nein	n	72	74	80
		Hedges’ g	**-0,71** **[-1,041; -0,370]** < 0,0001	**-0,76** **[-1,093; -0,433]** < 0,0001	-0,07 [-0,388; 0,247] 0,6625
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges’ g	0,00 [-0,421; 0,429] 0,9861	-0,17 [-0,594; 0,253] 0,4306	-0,14 [-0,562; 0,289] 0,5305
	Nein	n	40	44	49
		Hedges’ g	**-0,71** **[-1,159; -0,270]** 0,0016	**-0,92** **[-1,362; -0,482]** < 0,0001	-0,20 [-0,612; 0,209] 0,3365
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ wurde für die Subgruppen „Vortherapie Candesartan“ und „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-766).

Hinsichtlich des Merkmals „Übergebrauch an Akutmedikation“ wiesen Patienten ohne Übergebrauch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt unter beiden Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-767). Bei Patienten mit Übergebrauch lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch unter monatlicher Dosierung gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz in den anderen Gruppen nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Candesartan“ wiesen Patienten ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-767).

Tabelle 4-768: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4372	0,9484	0,7501	0,3712	0,3237	0,6314	0,0230	0,4982	0,5804
12 Wochen	0,4883	0,8767	0,9549	0,4779	0,3327	0,5717	0,0591	0,3295	0,3554

[1]a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-769: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-säure**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,4072	0,5078	0,0082	0,1867	0,1056	0,9253	0,8849	0,1020	0,3981	0,8093
12 Wochen	0,4452	0,6959	0,0056	0,2713	0,1314	0,8245	0,9972	0,1591	0,3202	0,9120

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-770: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ – ITT-Population**

Tage mit Photo- oder Phonophobie – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	-0,35 [-0,544; -0,147] 0,0006	**-0,41** **[-0,605; -0,209]** < 0,0001	-0,06 [-0,254; 0,125] 0,5025
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**-0,58** **[-0,907; -0,254]** 0,0005	**-1,07** **[-1,410; -0,739]** < 0,0001	**-0,45** **[-0,801; -0,104]** **0,0109**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Valproinsäure	Ja	n	83	86	92
		Hedges’ g	**-0,58** **[-0,888; -0,271]** 0,0002	**-0,94** **[-1,252; -0,626]** < 0,0001	**-0,37** **[-0,665; -0,070]** **0,0155**
	Nein	n	196	190	191
		Hedges’ g	-0,34 [-0,545; -0,143] 0,0008	-0,39 [-0,587; -0,184] 0,0002	-0,04 [-0,240; 0,161] 0,7004

Tage mit Photo- oder Phonophobie – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Valproinsäure	Ja	n	83	86	92
		Hedges' g	**-0,82** **[-1,136; -0,506]** < 0,0001	**-1,02** **[-1,336; -0,705]** < 0,0001	-0,24 [-0,536; 0,056] 0,1120
	Nein	n	196	190	191
		Hedges' g	**-0,42** **[-0,622; -0,219]** < 0,0001	**-0,50** **[-0,704; -0,299]** < 0,0001	-0,06 [-0,259; 0,142] 0,5675
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ wurde für die beiden Subgruppe „Vortherapie Topiramat“ und „Vortherapie Valproinsäure“ beobachtet (Tabelle 4-768 und Tabelle 4-769).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Topiramat“ wiesen Patienten mit Vortherapie in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-770). Der Effekt unter vierteljährlicher Dosierung ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Bei Patienten ohne Vortherapie lag ein klinisch relevanter Effekt beider Dosierungen vor. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Valproinsäure“ wiesen Patienten mit Vortherapie in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-770). Bei Patienten ohne Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.
Hinsichtlich der Änderung über 12 Wochen wiesen Patienten sowohl mit als auch ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf.

Tabelle 4-771: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,2926	0,7341	0,7912	NBB	NBB	0,3201	0,2472	0,6092	NBB
12 Wochen	0,5390	0,3922	0,9552	NBB	NBB	0,4603	0,4976	0,5493	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-772: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Übergebrauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,5957	0,8670	NBB	0,2213	0,4074	0,6967	0,4715	0,0334	NBB	NBB
12 Wochen	0,6272	0,9298	NBB	0,5853	0,8258	0,8647	0,7159	0,1152	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-773: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Photo- oder Phonophobie“ – mITTc-Population**

Tage mit Photo- oder Phonophobie – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges’ g	-0,16 [-0,588; 0,264] 0,4562	-0,58 [-1,017; -0,153] 0,0080	-0,36 [-0,784; 0,073] 0,1043
	Nein	n	40	44	49
		Hedges’ g	**-1,11** **[-1,571; -0,643]** < 0,0001	**-1,30** **[-1,756; -0,835]** < 0,0001	-0,38 [-0,790; 0,037] 0,0742
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Photo- und Phonophobie“ wurde für die Subgruppe „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-772).

Hinsichtlich des Merkmals „Übergebrauch an Akutmedikation“ wiesen Patienten ohne Übergerbrauch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-773). Bei Patienten mit Übergerbrauch lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

4.3.1.3.2.48 FOCUS – MAHMD

Tabelle 4-774: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,8989	0,3125	0,7593	0,9147	0,7835	0,0611	0,0314	0,7873	0,7433
12 Wochen	0,6854	0,1876	0,6593	0,8083	0,8077	0,0327	0,0753	0,7884	0,7791

[1]a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-775: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-säure**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0131	0,6710	0,0819	0,2561	0,5864	0,4316	0,8921	0,3140	0,5003	0,5034
12 Wochen	0,0796	0,7308	0,6571	0,7669	0,5277	0,4243	0,9691	0,4413	0,7129	0,4183

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-776: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ – ITT-Population**

MAHMD – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Beta-Blocker	Ja	n	160	146	165
		Hedges’ g	**-0,96** **[-1,199; -0,724]** < 0,0001	**-1,02** **[-1,253; -0,790]** < 0,0001	-0,12 [-0,341; 0,106] 0,3014
	Nein	n	119	130	118
		Hedges’ g	**-0,65** **[-0,900; -0,390]** < 0,0001	**-0,52** **[-0,778; -0,261]** < 0,0001	0,14 [-0,112; 0,387] 0,2801
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	**-0,49** **[-0,692; -0,292]** < 0,0001	**-0,50** **[-0,703; -0,304]** < 0,0001	0,02 [-0,167; 0,212] 0,8154
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**-0,81** **[-1,143; -0,478]** < 0,0001	**-0,87** **[-1,201; -0,545]** < 0,0001	-0,18 [-0,528; 0,162] 0,2980

MAHMD – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	51	53	46
		Hedges' g	**-1,02** **[-1,433; -0,615]** < 0,0001	**-1,02** **[-1,447; -0,599]** < 0,0001	0,01 [-0,389; 0,401] 0,9773
	Nein	n	228	223	237
		Hedges' g	**-0,50** **[-0,684; -0,308]** < 0,0001	**-0,53** **[-0,716; -0,346]** < 0,0001	-0,03 [-0,216; 0,150] 0,7267
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MAHMD“ wurde für die drei Subgruppen „Vortherapie Beta-Blocker“, „Vortherapie Topiramat“ und „Vortherapie Candesartan“ beobachtet (Tabelle 4-774 und Tabelle 4-775).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Beta-Blocker“ wiesen Patienten mit Vortherapie in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-776). Bei Patienten ohne Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.
Hinsichtlich der Änderung über 12 Wochen wiesen Patienten sowohl mit als auch ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Topiramat vor (Tabelle 4-776). Sowohl Patienten mit einer Topiramat-Vorbehandlung als auch Patienten ohne eine Topiramat-Vorbehandlung zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Candesartan vor (Tabelle 4-776). Sowohl Patienten mit einer Candesartan-Vorbehandlung als auch Patienten ohne eine Candesartan-Vorbehandlung zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

Tabelle 4-777: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4529	0,8334	0,3061	NBB	NBB	0,0548	0,3875	0,3488	NBB
12 Wochen	0,7832	0,7957	0,8273	NBB	NBB	0,1862	0,5623	0,3233	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-778: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der MAHMD“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,7149	0,2781	NBB	0,0558	0,0671	0,4298	0,6205	0,1336	NBB	NBB
12 Wochen	0,8331	0,6865	NBB	0,1939	0,0840	0,4081	0,9249	0,2434	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es lag keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der MAHMD“ vor (Tabelle 4-777 und Tabelle 4-778).

4.3.1.3.2.49 FOCUS – Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat

Tabelle 4-779: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6274	0,3576	0,7870	0,2052	0,5687	0,8071	0,0226	0,7047	0,9612
12 Wochen	0,2896	0,3380	0,7284	0,0940	0,5370	0,7297	0,0426	0,5910	0,7413

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-780: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vor-therapie Cande-sartan	Vor-therapie Botox	Vor-therapie Valproin-säure	Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline	Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]	Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0166	0,4933	0,0029	0,1115	0,3929	0,2304	0,2487	0,0812	0,2229	0,1865
12 Wochen	0,1105	0,8722	0,1635	0,4195	0,4654	0,4017	0,5748	0,0314	0,1467	0,1744

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-781: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ – ITT-Population**

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	**-0,47** **[-0,667; -0,268]** < 0,0001	**-0,51** **[-0,711; -0,313]** < 0,0001	-0,01 [-0,199; 0,180] 0,9232
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**-0,84** **[-1,178; -0,512]** < 0,0001	**-0,93** **[-1,261; -0,601]** < 0,0001	-0,19 [-0,535; 0,155] 0,2805
Änderung über 12 Wochen					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	-0,70 [-0,907; -0,501] < 0,0001	-0,74 [-0,947; -0,542] < 0,0001	-0,01 [-0,200; 0,179] 0,9103
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**-1,12** **[-1,461; -0,774]** < 0,0001	**-1,16** **[-1,495; -0,818]** < 0,0001	-0,14 [-0,484; 0,205] 0,4274

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	51	53	46
		Hedges' g	**-0,91** **[-1,318; -0,510]** < 0,0001	**-0,94** **[-1,365; -0,525]** < 0,0001	0,04 [-0,350; 0,440] 0,8245
	Nein	n	228	223	237
		Hedges' g	**-0,50** **[-0,684; -0,309]** < 0,0001	**-0,57** **[-0,759; -0,388]** < 0,0001	-0,08 [-0,260; 0,106] 0,4118
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Valproinsäure	Ja	n	83	86	92
		Hedges' g	-0,29 [-0,591; 0,017] 0,0643	**-0,70** **[-1,007; -0,396]** < 0,0001	**-0,40** **[-0,698; -0,103]** **0,0084**
	Nein	n	196	190	191
		Hedges' g	**-0,71** **[-0,918; -0,506]** < 0,0001	**-0,62** **[-0,819; -0,411]** < 0,0001	0,10 [-0,101; 0,301] 0,3298

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung über 12 Wochen					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	133	148	146
		Hedges' g	**-0,82** **[-1,061; -0,573]** < 0,0001	**-0,89** **[-1,141; -0,648]** < 0,0001	-0,06 [-0,292; 0,165] 0,5869
	Nein	n	146	128	137
		Hedges' g	**-0,91** **[-1,156; -0,657]** < 0,0001	**-0,94** **[-1,184; -0,693]** < 0,0001	-0,06 [-0,301; -0,182] 0,6314
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ wurde für die vier Subgruppen „Vortherapie Topiramat“, „Vortherapie Candesartan“, „Vortherapie Valproinsäure“ und „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-779 und Tabelle 4-780).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Topiramat vor (Tabelle 4-781). Sowohl Patienten mit einer Topiramat-Vorbehandlung als auch Patienten ohne eine Topiramat-Vorbehandlung zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Candesartan vor (Tabelle 4-781). Sowohl Patienten mit einer Candesartan-Vorbehandlung als auch Patienten ohne eine Candesartan-Vorbehandlung zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Valproinsäure“ wiesen Patienten mit Vortherapie in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-781). Der Effekt unter vierteljährlicher Dosierung war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Bei Patienten ohne Vortherapien lag ein klinisch relevanter Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen vor. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch einen Übergebrauch an Akutmedikation vor (Tabelle 4-781). Sowohl Patienten mit als auch Patienten ohne Übergebrauch zeigten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab und es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

Tabelle 4-782: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4840	0,6360	0,8733	NBB	NBB	0,3299	0,6463	0,3753	NBB
12 Wochen	0,9662	0,5803	0,6829	NBB	NBB	0,6828	0,6614	0,3041	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-783: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,1535	0,2226	NBB	0,0458	0,1223	0,0856	0,3800	0,0306	NBB	NBB
12 Wochen	0,8621	0,4468	NBB	0,2405	0,0918	0,1275	0,7522	0,2548	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-784: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat“ – mITTc-Population**

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien	2	n	28	35	32
		Hedges’ g	-0,29 [-0,786; 0,213] 0,2612	-0,21 [-0,722; 0,295] 0,4103	0,08 [-0,400; 0,559] 0,7461
	3	n	30	30	35
		Hedges’ g	-0,32 [-0,834; 0,186] 0,2127	**-0,80** **[-1,311; -0,295]** 0,0019	-0,43 [-0,924; 0,063] 0,0873
	4	n	25	21	25
		Hedges’ g	-0,12 [-0,713; 0,464] 0,6794	**-1,07** **[-1,669; -0,477]** 0,0004	**-0,98** **[-1,610; -0,360]** 0,0020
Änderung in Monat 3					
Übergebrauch an Akutmedikation	Ja	n	43	42	43
		Hedges’ g	0,03 [-0,390; 0,460] 0,8725	-0,60 [-1,034; -0,169] 0,0064	-0,57 [-1,006; -0,138] 0,0098
	Nein	n	40	44	49

Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		Hedges' g	**-0,96** **[-1,416; -0,505]** < 0,0001	**-1,01** **[-1,451; -0,563]** < 0,0001	-0,16 [-0,570; 0,251] 0,4458
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation“ wurde für die Subgruppen „Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien“ und „Übergebrauch an Akutmedikation“ beobachtet (Tabelle 4-783).

Hinsichtlich des Merkmals „Übergebrauch an Akutmedikation“ wiesen Patienten ohne Übergerbrauch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-784). Bei Patienten mit Übergerbrauch lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Patienten mit 3 und 4 Wirkstoffklassen als Vortherapie zeigten einen klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab in monatlicher Dosierung. Patienten mit 2 Wirkstoffklassen als Vortherapie wiesen einen gleichgerichteten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf.

4.3.1.3.2.50 FOCUS – HIT-6

Tabelle 4-785: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,1433	0,4437	0,5490	0,5811	0,4795	0,2735	0,0359	0,0824	0,0290

[1]a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-786: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0661	0,8782	0,2558	0,4603	0,8621	0,0016	0,1054	0,7565	0,3888	0,4456

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-787: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ – ITT-Population**

HIT-6 – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	-0,26 [-0,461; -0,065] 0,0091	-0,37 [-0,571; -0,176] 0,0002	-0,11 [-0,304; 0,075] 0,2374
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**-0,86** **[-1,196; -0,527]** < 0,0001	**-1,02** **[-1,351; -0,683]** < 0,0001	-0,15 [-0,495; 0,194] 0,3908
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Flunarizin	Ja	n	59	41	45
		Hedges’ g	-0,24 [-0,641; 0,159] 0,2373	**-0,72** **[-1,116; -0,316]** 0,0005	**-0,49** **[-0,916; -0,058]** **0,0262**
	Nein	n	219	234	238
		Hedges’ g	**-0,45** **[-0,637; -0,264]** < 0,0001	**-0,51** **[-0,692; -0,319]** < 0,0001	-0,05 [-0,229; 0,132] 0,5949

HIT-6 – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Häufigkeit Migränetage zu Baseline	≤ 8 Tage	n	49	41	38
		Hedges' g	0,01 [-0,411; 0,424] 0,9756	-0,36 [-0,786; 0,068] 0,0995	-0,40 [-0,853; 0,044] 0,0768
	8 – < 15 Tage	n	110	122	134
		Hedges' g	**-0,76** **[-1,029; -0,494]** < 0,0001	**-0,88** **[-1,144; -0,615]** < 0,0001	-0,09 [-0,338; 0,153] 0,4604
	≥ 15 Tage	n	120	112	111
		Hedges' g	-0,24 [-0,494; 0,023] 0,0743	-0,28 [-0,537; -0,019] 0,0356	-0,04 [-0,305; 0,220] 0,7491
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ wurde für die drei Subgruppen „Vortherapie Topiramat“, „Vortherapie Flunarizin“ und „Häufigkeit Migränetage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-785 und Tabelle 4-786).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Topiramat“ wiesen Patienten ohne Vortherapie in Monat 3 einen klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-787). Bei Patienten mit Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Flunarizin“ wiesen Patienten sowohl mit als auch ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-787). Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Hinsichtlich des Merkmals „Häufigkeit Migränetage zu Baseline“ wiesen Patienten mit 8 – < 15 Tagen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-787). Bei Patienten mit ≤ 8 Tagen und > 15 Tagen lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch überwiegend gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Tabelle 4-788: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NBB	0,1420	0,2653	NBB	NBB	0,6087	0,4839	0,2671	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-789: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im HIT-6“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,9522	0,3903	NBB	0,8276	0,4277	0,0663	0,4066	0,5156	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es zeigte sich in der mITTc keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im HIT-6“ (Tabelle 4-788 und Tabelle 4-789).

4.3.1.3.2.51 FOCUS – HIT-6-Responder

Tabelle 4-790: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4907	0,4508	0,6713	0,0786	0,0974	0,9493	0,1957	0,1210	0,4512

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-791: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vortherapie Candesartan**	**Vortherapie Botox**	**Vortherapie Valproinsäure**	**Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]**	**Aurasymptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migränetage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]**	**Übergebrauch an Akutmedikation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0944	0,2092	0,3610	0,1163	0,8165	0,0248	0,2531	0,8855	0,1073	0,5852

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-792: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ – ITT-Population**

HIT-6-Responder – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Häufigkeit Migränetage zu Baseline	≤ 8 Tage	n	49	40	38
		# Responder	26	21	25
		RR	0,99 [0,666; 1,469] 0,9580	1,24 [0,874; 1,758] 0,2275	1,25 [0,863; 1,820] 0,2363
	8 – < 15 Tage	n	108	122	134
		# Responder	28	71	80
		RR	**2,24** **[1,578; 3,193]** **< 0,0001**	**2,30** **[1,626; 3,261]** **< 0,0001**	1,03 [0,836; 1,259] 0,8070
	≥ 15 Tage	n	120	112	111
		# Responder	32	39	44
		RR	1,31 [0,884; 1,929] 0,1801	**1,49** **[1,022; 2,163]** **0,0383**	1,14 [0,809; 1,602] 0,4575
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „HIT-6-Responder“ wurde für die Subgruppe „Häufigkeit Migränetage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-791).

Hinsichtlich des Merkmals „Häufigkeit Migränetage zu Baseline“ wiesen Patienten mit 8 – < 15 Tagen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-792). Bei Patienten mit > 15 Tagen lag ein klinisch relevanter Effekt einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung vor. Der Effekt ist überwiegend gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Tabelle 4-793: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6982	0,2411	0,4374	NBB	NBB	0,2842	0,4749	0,1126	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-794: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,4482	0,0237	NBB	0,4379	0,2386	0,1005	0,3203	0,4003	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-795: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„HIT-6-Responder“ – mITTc-Population**

HIT-6-Responder – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Botox	Ja	n	14	13	20
		# Responder	0	6	10
		RR	13,96 [0,867; 224,909] 0,0630	14,85 [0,944; 233,788] 0,0550	1,08 [0,521; 2,254] 0,8305
	Nein	n	69	73	72
		# Responder	0	35	43
		RR	**67,14** **[4,199; 1073,468]** **0,0029**	**83,40** **[5,235; 1328,565]** **0,0017**	1,25 [0,918; 1,690] 0,1583
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „HIT-6-Responder“ wurde für die Subgruppe „Vortherapie Botox“ beobachtet (Tabelle 4-794).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Botox“ wiesen Patienten ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt in beiden Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-795). Der Effekt bei Patienten mit Vortherapie war gleichgerichtet. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Vortherapie Botox“ getroffen werden.

4.3.1.3.2.52 FOCUS – MIDAS

Tabelle 4-796: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Migränetyp[1]	Geschlecht[1]	Alter[1]	Geographische Region[1]	Rasse	Vortherapie Beta-Blocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Antidepressiva	Vortherapie Flunarizin
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4534	0.3061	0,1437	0,6931	0,7358	0,2183	0,0052	0,0564	0,3579

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-797: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0053	0,0599	0,5253	0,1689	0,1040	0,9301	0,9181	0,7120	0,0124	0,1449

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-798: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ – ITT-Population**

MIDAS (Gesamtscore) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	-0,11 [-0,302; 0,092] 0,2956	-0,32 [-0,514; -0,119] 0,0017	**-0,21** **[-0,395; -0,015]** **0,0341**
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**-0,66** **[-0,987; -0,330]** < 0,0001	**-0,59** **[-0,910; -0,267]** 0,0003	0,05 [-0,298; 0,390] 0,7912
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	51	53	46
		Hedges’ g	**-0,71** **[-1,103; -0,307]** 0,0005	-0,45 [-0,854; -0,043] 0,0301	0,29 [-0,105; 0,689] 0,1491
	Nein	n	228	223	237
		Hedges’ g	-0,16 [-0,343; 0,028] 0,0953	**-0,40** **[-0,588; -0,221]** < 0,0001	**-0,25** **[-0,429; -0,061]** **0,0089**

MIDAS (Gesamtscore) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Land	USA	n	40	39	41
		Hedges' g	-0,09 [-0,528; 0,354] 0,6989	-0,29 [-0,724; 0,151] 0,1997	-0,20 [-0,642; 0,237] 0,3666
	Belgien	n	15	17	17
		Hedges' g	-0,29 [-0,983; 0,412] 0,4227	-0,29 [-0,985; 0,411] 0,4198	-0,00 [-0,674; 0,671] 0,9969
	Tschechien	n	60	65	63
		Hedges' g	0,06 [-0,288; 0,414] 0,7246	-0,20 [-0,557; 0,152] 0,2625	-0,31 [-0,663; 0,034] 0,0768
	Dänemark	n	12	11	11
		Hedges' g	-0,99 [-1,871; -0,101] 0,0290	-0,51 [-1,364; 0,335] 0,2354	0,48 [-0,365; 1,330] 0,2647
	Finnland	n	27	29	29
		Hedges' g	-0,50 [-1,028; 0,036]	-0,30 [-0,824; 0,230]	0,18 [-0,339; 0,693]

MIDAS (Gesamtscore) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
			0,0677	0,2694	0,5014
	Frankreich	n	13	10	12
		Hedges' g	-0,04 [-0,866; 0,783] 0,9208	-0,26 [-1,052; 0,524] 0,5108	-0,35 [-1,192; 0,499] 0,4216
	Deutschland	n	25	24	25
		Hedges' g	-0,57 [-1,145; -0,002] 0,0492	**-0,98** **[-1,569; -0,395]** 0,0010	-0,40 [-0,969; 0,163] 0,1626
	Niederlande	n	7	8	8
		Hedges' g	-0,95 [-2,017; 0,122] 0,0825	-0,22 [-1,241; 0,794] 0,6667	0,62 [-0,382; 1,624] 0,2251
	Polen	n	23	19	24
		Hedges' g	0,35 [-0,267; 0,957] 0,2692	-0,56 [-1,143; 0,023] 0,0597	**-0,77** **[-1,393; -0,146]** **0,0155**
	Spanien	n	30	25	23
		Hedges' g	0,04 [-0,486; 0,575] 0,8698	0,00 [-0,542; 0,545] 0,9951	-0,04 [-0,609; 0,524] 0,8825

MIDAS (Gesamtscore) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
	Schweden	n	12	12	13
		Hedges' g	**-1,71** **[-2,649; -0,778]** 0,0003	**-1,42** **[-2,293; -0,538]** 0,0016	-0,13 [-0,915; 0,656] 0,7468
	UK	n	11	13	12
		Hedges' g	-0,75 [-1,582; 0,080] 0,0764	**-1,22** **[-2,110; -0,329]** 0,0073	-0,18 [-0,971; 0,602] 0,6452
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS“ wurde für die drei Subgruppen „Vortherapie Topiramat“, „Vortherapie Candesartan“ und „Land“ beobachtet (Tabelle 4-796 und Tabelle 4-797).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Topiramat“ wiesen Patienten ohne Vortherapie in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-798). Bei Patienten mit Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Candesartan“ wiesen Patienten sowohl mit als auch ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-798). Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Hinsichtlich des Merkmals „Land“ zeigte sich ein klinisch relevanter für die Länder Deutschland und UK (monatliche Dosierung), und Schweden (beide Dosierungen) (Tabelle 4-798).

Tabelle 4-799: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,1388	0,3834	0,8107	0,8779	0,0585	0,6221	0,1140	0,1263	0,3733

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-800: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0400	0,4095	0,4366	0,7173	0,5868	0,5818	0,7547	0,7940	0,6908	0,7444

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-801: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ – ITT-Population**

MIDAS (Grad der Behinderung) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	51	53	46
		Hedges’ g	**-0,87** **[-1,272; -0,464]** < 0,0001	**-0,85** **[-1,267; -0,431]** < 0,0001	-0,02 [-0,415; 0,375] 0,9193
	Nein	n	228	223	237
		Hedges’ g	-0,29 [-0,476; -0,104] 0,0022	**-0,44** **[-0,621; -0,253]** < 0,0001	-0,16 [-0,338; 0,028] 0,0973
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ wurde für die Subgruppe „Vortherapie Candesartan“ beobachtet (Tabelle 4-800).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Candesartan“ wiesen Patienten sowohl mit als auch ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-801). Der Effekt bei Patienten ohne Vortherapie unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab war gleichgerichtet.

Tabelle 4-802: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NBB	0,2840	0,9248	NBB	NBB	0,9817	0,7817	0,1272	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-803: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,5433	0,0650	NBB	0,3021	0,8128	0,5014	0,6969	0,6393	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es zeigte sich in der mITTc keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS (Gesamtscore)“ (Tabelle 4-802 und Tabelle 4-803).

Tabelle 4-804: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MIDAS (Grad der Behinderung)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NBB	0,5668	0,9880	NBB	NBB	0,8750	0,7029	0,8708	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-805: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MIDAS (Grad der Behinderung)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,6068	0,7428	NBB	0,1609	0,7431	0,5592	0,7587	0,9471	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es zeigte sich in der mITTc keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MIDAS (Grad der Behinderung)“ (Tabelle 4-804 und Tabelle 4-805).

4.3.1.3.2.53 FOCUS – VAS des EQ-5D-5L

Tabelle 4-806: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6566	0,6590	0,8994	0,4178	0,7274	0,0299	0,0099	0,1079	0,9076

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-807: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vortherapie Candesartan**	**Vortherapie Botox**	**Vortherapie Valproinsäure**	**Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]**	**Aurasymptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migränetage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]**	**Übergebrauch an Akutmedikation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,4413	0,6200	0,6590	0,1925	0,2612	0,4997	0,0900	0,3015	0,4632	0,0309

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-808: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ – ITT-Population**

VAS des EQ-5D-5L – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Beta-Blocker	Ja	n	160	146	165
		Hedges’ g	0,17 [-0,059; 0,391] 0,1488	0,40 [0,178; 0,618] 0,0004	0,22 [-0,003; 0,444] 0,0527
	Nein	n	119	130	118
		Hedges’ g	0,02 [-0,233; 0,265] 0,8979	-0,01 [-0,265; 0,244] 0,9358	-0,03 [-0,276; 0,223] 0,8336
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	0,01 [-0,186; 0,208] 0,9108	0,09 [-0,106; 0,287] 0,3659	0,08 [-0,111; 0,268] 0,4162
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	0,24 [-0,079; 0,564] 0,1391	**0,58** **[0,256; 0,898]** 0,0004	0,25 [-0,095; 0,596] 0,1553

VAS des EQ-5D-5L – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie	Ja	n	30	29	25
		Hedges' g	0,57 [0,050; 1,092] 0,0316	0,66 [0,114; 1,204] 0,0178	0,06 [-0,472; 0,598] 0,8167
	Nein	n	249	247	258
		Hedges' g	0,04 [-0,134; 0,219] 0,6394	0,18 [0,009; 0,358] 0,0393	0,13 [-0,042; 0,308] 0,1370
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ wurde für die zwei Subgruppen „Vortherapie Beta-Blocker“, „Vortherapie Topiramat“ und „4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie“ beobachtet (Tabelle 4-806 und Tabelle 4-807).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Beta-Blocker“ wiesen weder Patienten mit, noch Patienten ohne Vortherapie einen klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen auf (Tabelle 4-808).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Topiramat“ wiesen Patienten ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt unter einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-808). Der Effekt für Patienten mit Vortherapie bzw. vierteljährlicher Dosierung war gleichgerichtet.

Hinsichtlich des Merkmals „4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie“ wiesen weder Patienten mit, noch Patienten ohne Vortherapie einen klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen auf (Tabelle 4-808).

Tabelle 4-809: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NBB	0,5758	0,3253	NBB	NBB	0,2755	0,3814	0,0319	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB =nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-810: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vor-therapie Cande-sartan	Vor-therapie Botox	Vor-therapie Valproin-saüre	Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline	Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]	Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,9535	0,4410	NBB	0,4622	0,4117	0,2585	0,0184	0,2716	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB =nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-811: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ – mITTc-Population**

VAS des EQ-5D-5L – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	33	24	29
		Hedges’ g	0,08 [-0,448; 0,604] 0,7721	**0,74** **[0,224; 1,257]** 0,0050	0,62 [0,065; 1,174] 0,0285
	Nein	n	50	62	63
		Hedges’ g	0,18 [-0,197; 0,550] 0,3536	0,14 [-0,227; 0,517] 0,4446	-0,03 [-0,377; 0,324] 0,8818
Änderung in Monat 3					
Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	4 – 9	n	14	24	19
		Hedges’ g	-0,02 [-0,680; 0,638] 0,9506	0,44 [-0,256; 1,143] 0,2143	0,46 [-0,149; 1,072] 0,1382
	10 – 14	n	21	14	13
		Hedges’ g	0,62 [-0,077; 1,309] 0,0817	-0,11 [-0,806; 0,578] 0,7465	-0,61 [-1,389; 0,162] 0,1211
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung der VAS des EQ-5D-5L“ wurde für die Subgruppen „Vortherapie Antidepressiva“ und „Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM“ beobachtet (Tabelle 4-809 und Tabelle 4-810).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Antidepressiva“ wiesen Patienten mit Vortherapie in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt unter einer monatlichen Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-811).

Hinsichtlich des Merkmals „Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM“ zeigte sich kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt.

4.3.1.3.2.54 FOCUS – WPAI

Tabelle 4-812: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Migränetyp[1]	Geschlecht[1]	Alter[1]	Geographische Region[1]	Rasse	Vortherapie Beta-Blocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Antidepressiva	Vortherapie Flunarizin
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,5932	0,8972	0,1098	0,3157	0,5957	0,0768	0,2950	0,0204	0,7974

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-813: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0992	0,5887	0,5137	0,1123	0,4848	0,2257	0,6932	0,3932	0,7729	0,5975

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-814: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – ITT-Population**

WPAI (Absentismus) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 206**	**vj.** **N = 222**	**mtl.** **N = 218**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	97	95	89
		Hedges’ g	**-0,54** **[-0,845; -0,240]** 0,0004	-0,46 [-0,763; -0,155] 0,0031	0,00 [-0,300; 0,303] 0,9939
	Nein	n	109	127	129
		Hedges’ g	0,04 [-0,224; 0,306] 0,7599	-0,01 [-0,273; 0,256] 0,9489	-0,05 [-0,309; 0,204] 0,6890
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Absentismus)“ wurde für die Subgruppe „Vortherapie Antidepressiva“ beobachtet (Tabelle 4-812).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Antidepressiva“ wiesen Patienten mit Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt unter einer vierteljährlichen Fremanezumab-Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-814). Der Effekt der monatlichen Dosierung war gleichgerichtet. Patienten ohne Vortherapie wiesen keinen klinisch relevanten Effekt auf.

Tabelle 4-815: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NBB	0,9781	0,6832	NBB	NBB	0,3037	0,4447	0,0410	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-816: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vor-therapie Cande-sartan	Vor-therapie Botox	Vor-therapie Valproin-saüre	Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline	Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]	Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,5409	0,1157	NBB	0,0427	0,0621	0,1493	0,8865	0,3981	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-817: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Absentismus)“ – mITTc-Population**

WPAI (Absentismus) – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	33	24	29
		Hedges’ g	-0,79 [-1,435; -0,142] 0,0169	-0,74 [-1,374; -0,107] 0,0219	0,07 [-0,592; 0,735] 0,8324
	Nein	n	50	62	63
		Hedges’ g	0,04 [-0,400; 0,481] 0,8576	0,01 [-0,421; 0,439] 0,9669	-0,03 [-0,436; 0,379] 0,8908
Änderung in Monat 3					
Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien	2	n	28	35	32
		Hedges’ g	0,05 [-0,536; 0,638] 0,8655	0,28 [-0,312; 0,868] 0,3551	0,27 [-0,265; 0,808] 0,3208
	3	n	30	30	35
		Hedges’ g	-0,12 [-0,722; 0,475] 0,6867	-0,29 [-0,865; 0,282] 0,3185	-0,19 [-0,757; 0,372] 0,5034
	4	n	25	21	25

		Hedges' g	-0,69 [-1,430; 0,047] 0,0664	-0,71 [-1,430; 0,013] 0,0542	-0,01 [-0,793; 0,776] 0,9831
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Absentismus)“ wurde für die Subgruppen „Vortherapie Antidepressiva“ und „Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien“ beobachtet (Tabelle 4-815 und Tabelle 4-816).

Es zeigte sich hinsichtlich keiner der beiden Merkmale ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt (Tabelle 4-817). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf die Merkmale „Vortherapie Antidepressiva“ und „Anzahl der Wirkstoffklassen Vortherapien“ getroffen werden.

Tabelle 4-818: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,5918	0,9013	0,6340	0,6628	0,6676	0,3102	0,2463	0,0559	0,5537

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-819: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,6383	0,8213	0,4709	0,2576	0,6449	0,7641	0,5812	0,7460	0,7020	0,1109

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ (Tabelle 4-818 und Tabelle 4-819).

Tabelle 4-820: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NBB	0,0250	0,5233	NBB	NBB	0,4300	0,5995	0,3396	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-821: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,9880	0,5834	NBB	0,8379	0,5465	0,6773	0,1140	0,7974	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-822: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ – mITTc-Population**

WPAI (Präsentismus) – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	70	69	74
		Hedges’ g	-0,47 [-0,883; -0,054] 0,0269	**-0,62** **[-1,024; -0,212]** 0,0029	-0,23 [-0,629; 0,176] 0,2697
	Männlich	n	13	17	18
		Hedges’ g	0,28 [-0,529; 1,086] 0,4990	-0,12 [-0,895; 0,663] 0,7700	-0,50 [-1,251; 0,261] 0,1991
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Präsentismus)“ wurde für die Subgruppe „Geschlecht“ beobachtet (Tabelle 4-820).

Hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ wiesen weibliche Patienten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt in der vierteljährlichen Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-822). Der Effekt bei einer monatlichen Dosierung war gleichgerichtet. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Geschlecht“ getroffen werden.

Tabelle 4-823: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,7139	0,8906	0,3512	0,7128	0,7449	0,3634	0,1826	0,0146	0,6889

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-824: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,8552	0,8904	0,4152	0,0887	0,6377	0,2971	0,6884	0,3630	0,6270	0,0810

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-825: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ – ITT-Population**

WPAI (Absentismus) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 206**	**vj.** **N = 222**	**mtl.** **N = 218**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	95	82	88
		Hedges’ g	**-0,55** **[-0,858; -0,241]** 0,0005	**-0,63** **[-0,939; -0,315]** < 0,0001	-0,11 [-0,413; 0,203] 0,5038
	Nein	n	108	124	128
		Hedges’ g	-0,13 [-0,399; 0,137] 0,3386	-0,18 [-0,446; 0,090] 0,1931	-0,05 [-0,311; 0,207] 0,6957
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ wurde für die Subgruppe „Vortherapie Antidepressiva“ beobachtet (Tabelle 4-823).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Antidepressiva“ wiesen Patienten mit Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt unter beiden Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-825). Patienten ohne Vortherapie wiesen keinen klinisch relevanten Effekt auf.

Tabelle 4-826: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NBB	0,0609	0,4780	NBB	NBB	0,2239	0,4684	0,0829	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-827: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,8454	0,7761	NBB	0,7465	0,3657	0,1368	0,2146	0,6848	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es zeigte sich in der mITTc keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung)“ (Tabelle 4-826 und Tabelle 4-827).

Tabelle 4-828: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,5084	0,8529	0,8771	0,5981	0,9075	0,0547	0,0578	0,0272	0,2207

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-829: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vortherapie Candesartan**	**Vortherapie Botox**	**Vortherapie Valproinsäure**	**Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]**	**Aurasymptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migränetage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]**	**Übergebrauch an Akutmedikation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,5895	0,1317	0,0513	0,0843	0,5001	0,8699	0,8287	0,5189	0,3363	0,1435

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-830: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ – ITT-Population**

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 276**	**vj.** **N = 279**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	137	124	127
		Hedges’ g	**-0,53** **[-0,776; -0,282]** < 0,0001	**-0,62** **[-0,870; -0,376]** < 0,0001	-0,07 [-0,317; 0,178] 0,5832
	Nein	n	142	152	156
		Hedges’ g	-0,13 [-0,356; 0,104] 0,2833	-0,21 [-0,441; 0,016] 0,0683	-0,09 [-0,312; 0,136] 0,4397
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ wurde für die Subgruppe „Vortherapie Antidepressiva“ beobachtet (Tabelle 4-828).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Antidepressiva“ wiesen Patienten mit Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt unter beiden Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-830). Patienten ohne Vortherapie wiesen keinen klinisch relevanten Effekt auf.

Tabelle 4-831: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	NBB	0,2855	0,9568	NBB	NBB	0,8568	0,1778	0,8019	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-832: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,5179	0,9031	NBB	0,9478	0,0999	0,3216	0,0312	0,1808	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-833: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ – mITTc-Population**

WPAI (Aktivitätseinschränkung) – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 35**	**vj.** **N = 38**	**mtl.** **N = 32**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Kopfschmerztage zu Baseline bei EM	4 – 9 Tage	n	14	24	19
		Hedges’ g	-0,59 [-1,263; 0,085] 0,0865	**-1,02** **[-1,761; -0,283]** 0,0067	-0,51 [-1,120; 0,104] 0,1039
	10 – 14 Tage	n	21	14	13
		Hedges’ g	-0,29 [-0,966; 0,394] 0,4095	-0,11 [-0,803; 0,581] 0,7535	0,20 [-0,557; 0,958] 0,6038
Beinhaltet nur Patienten mit EM Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im WPAI (Aktivitätseinschränkung)“ wurde für die Subgruppe „Kopfschmerztage zu Baseline bei EM“ beobachtet (Tabelle 4-832)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt hinsichtlich des Merkmals „Kopfschmerztage zu Baseline bei EM“ unter einer vierteljährlichen Dosierung für Patienten mit 4 – 9 Tagen zu Baseline (Tabelle 4-833). Für Patienten unter einer monatlichen Dosierung war der Effekt nicht signifikant. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf dieses Merkmal getroffen werden.

4.3.1.3.2.55 FOCUS – MSQoL

Tabelle 4-834: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / p-Wert	Migränetyp[1]	Geschlecht[1]	Alter[1]	Geo-graphische Region[1]	Rasse	Vortherapie Beta-Blocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6490	0,1451	0,5417	0,4641	0,8749	0,7909	0,0266	0,2103	0,0228

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-835: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0013	0,2477	0,4096	0,6409	0,7433	0,3367	0,9083	0,9374	0,0119	0,2550

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-836: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	0,30 [0,104; 0,500] 0,0028	0,37 [0,174; 0,570] 0,0002	0,05 [-0,138; 0,241] 0,5944
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**0,85** **[0,520; 1,188]** < 0,0001	**0,94** **[0,607; 1,269]** < 0,0001	0,07 [-0,273; 0,415] 0,6872
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Flunarizin	Ja	n	59	41	45
		Hedges’ g	0,15 [-0,250; 0,548] 0,4652	**0,72** **[0,316; 1,116]** 0,0005	**0,51** **[0,079; 0,939]** **0,0203**
	Nein	n	220	235	238
		Hedges’ g	**0,51** **[0,322; 0,697]** < 0,0001	**0,50** **[0,317; 0,690]** < 0,0001	-0,03 [-0,212; 0,149] 0,7332

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	51	53	46
		Hedges' g	**0,92** **[0,510; 1,322]** < 0,0001	**0,87** **[0,453; 1,291]** < 0,0001	-0,24 [-0,637; 0,155] 0,2335
	Nein	n	228	223	237
		Hedges' g	0,33 [0,146; 0,518] 0,0005	**0,47** **[0,281; 0,650]** < 0,0001	0,13 [-0,051; 0,315] 0,1588
Änderung in Monat 3					
Land	USA	n	40	39	41
		Hedges' g	0,53 [0,079; 0,976] 0,0212	**0,83** **[0,373; 1,280]** 0,0004	0,26 [-0,180; 0,701] 0,2462
	Belgien	n	15	18	17
		Hedges' g	0,57 [-0,143; 1,273] 0,1175	0,48 [-0,221; 1,187] 0,1789	-0,19 [-0,861; 0,487] 0,5864
	Tschechien	n	60	65	63
		Hedges' g	0,09	0,28	0,21

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
			[-0,263; 0,439] 0,6231	[-0,073; 0,637] 0,1198	[-0,141; 0,554] 0,2447
	Dänemark	n	11	11	11
		Hedges' g	**1,51** **[0,560; 2,454]** 0,0018	**1,32** **[0,397; 2,241]** 0,0051	-0,54 [-1,386; 0,315] 0,2174
	Finnland	n	27	29	29
		Hedges' g	0,72 [0,176; 1,258] 0,0094	0,18 [-0,344; 0,707] 0,4986	-0,60 [-1,123; -0,071] 0,0261
	Frankreich	n	13	10	12
		Hedges' g	0,07 [-0,751; 0,898] 0,8612	0,50 [-0,296; 1,297] 0,2185	0,47 [-0,376; 1,325] 0,2745
	Deutschland	n	25	24	25
		Hedges' g	0,59 [0,022; 1,166] 0,0420	**0,92** **[0,339; 1,505]** 0,0019	0,26 [-0,304; 0,821] 0,3675
	Niederlande	n	7	8	8
		Hedges' g	0,94 [-0,126; 2,012]	1,30 [0,180; 2,411]	-0,26 [-1,247; 0,722]

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
			0,0839	0,0228	0,6011
	Polen	n	23	19	24
		Hedges' g	0,11 [-0,500; 0,716] 0,7284	0,69 [0,099; 1,276] 0,0220	0,57 [-0,046; 1,181] 0,0698
	Spanien	n	30	25	23
		Hedges' g	0,00 [-0,530; 0,532] 0,9970	-0,15 [-0,696; 0,392] 0,5850	-0,13 [-0,698; 0,436] 0,6502
	Schweden	n	12	12	13
		Hedges' g	**1,15** **[0,287; 2,014]** 0,0090	0,56 [-0,239; 1,361] 0,1691	-0,20 [-0,991; 0,582] 0,6105
	UK	n	11	13	12
		Hedges' g	**1,15** **[0,286; 2,019]** 0,0091	**1,52** **[0,595; 2,453]** 0,0013	0,05 [-0,738; 0,832] 0,9061
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ wurde für die vier Subgruppen „Vortherapie Topiramat“, „Vortherapie Flunarizin“, „Vortherapie Candesartan“ und „Land“ beobachtet (Tabelle 4-834 und Tabelle 4-835).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Topiramat“ wiesen Patienten ohne Vortherapie in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-836). Bei Patienten mit Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Flunarizin“ wiesen Patienten ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-836). Bei Patienten mit Vortherapie lag ein klinisch relevanter Effekt für eine monatliche Dosierung von Fremanezumab vor. Der Effekt der vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Candesartan“ wiesen Patienten mit Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-836). Bei Patienten ohne Vortherapie lag ein klinisch relevanter Effekt für eine monatliche Dosierung von Fremanezumab vor. Der Effekt der vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Hinsichtlich des Merkmals „Land“ wiesen Patienten aus Dänemark und UK über beide Dosierungen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf. Für Patienten aus den USA und Deutschland lag jeweils für die monatliche Dosierung ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt vor. Die andere Dosierung war jeweils gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Bei Patienten aus Schweden zeigte sich für die vierteljährliche Dosierung ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten von Fremanezumab (Tabelle 4-836).

Tabelle 4-837: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,8152	0,0245	0,8836	NBB	NBB	0,5148	0,0603	0,2061	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-838: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,3848	0,6791	NBB	0,7704	0,4365	0,4533	0,9163	0,5884	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-839: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTc-Population**

MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	70	69	74
		Hedges’ g	**0,61** **[0,273; 0,954]** 0,0004	**0,78** **[0,442; 1,120]** < 0,0001	0,20 [-0,128; 0,529] 0,2321
	Männlich	n	13	17	18
		Hedges’ g	-0,15 [-0,873; 0,573] 0,6845	-0,23 [-0,943; 0,489] 0,5347	-0,05 [-0,708; 0,618] 0,8935
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppe „Geschlecht“ beobachtet (Tabelle 4-837).

Hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ wiesen weibliche Patienten in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-839). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Geschlecht“ getroffen werden.

Tabelle 4-840: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,8232	0,3597	0,7002	0,5968	0,3628	0,4715	0,0230	0,0072	0,1057

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-841: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0057	0,3464	0,0591	0,3761	0,2606	0,3188	0,5828	0,9094	0,0130	0,1448

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-842: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	186	213	216
		Hedges’ g	0,16 [-0,039; 0,355] 0,1158	0,27 [0,072; 0,466] 0,0073	0,11 [-0,079; 0,300] 0,2534
	Nein	n	93	63	67
		Hedges’ g	**0,67** **[0,343; 1,001]** < 0,0001	**0,76** **[0,436; 1,088]** < 0,0001	0,12 [-0,223; 0,466] 0,4884
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	137	124	127
		Hedges’ g	**0,54** **[0,295; 0,789]** < 0,0001	**0,72** **[0,467; 0,965]** < 0,0001	0,21 [-0,039; 0,457] 0,0992
	Nein	n	142	152	156
		Hedges’ g	0,10 [-0,132; 0,327] 0,4052	0,14 [-0,091; 0,365] 0,2378	0,03 [-0,190; 0,258] 0,7666

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	51	53	46
		Hedges' g	**0,78** **[0,380; 1,182]** 0,0001	**0,71** **[0,295; 1,121]** 0,0008	-0,25 [-0,643; 0,150] 0,2225
	Nein	n	228	223	237
		Hedges' g	0,18 [-0,004; 0,366] 0,0556	0,36 [0,179; 0,545] 0,0001	**0,20** **[0,015; 0,382]** **0,0339**
Änderung in Monat 3					
Land	USA	n	40	39	41
		Hedges' g	0,43 [-0,012; 0,880] 0,0566	0,64 [0,192; 1,085] 0,0051	0,22 [-0,218; 0,661] 0,3235
	Belgien	n	15	18	17
		Hedges' g	0,33 [-0,368; 1,030] 0,3540	0,19 [-0,506; 0,886] 0,5929	-0,19 [-0,868; 0,480] 0,5726
	Tschechien	n	60	65	63
		Hedges' g	-0,02	0,28	0,34

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
			[-0,370; 0,332] 0,9155	[-0,076; 0,635] 0,1230	[-0,009; 0,689] 0,0565
	Dänemark	n	11	11	11
		Hedges' g	**1,65** **[0,686; 2,622]** 0,0008	**1,15** **[0,254; 2,049]** 0,0127	-0,76 [-1,626; 0,105] 0,0851
	Finnland	n	27	29	29
		Hedges' g	0,73 [0,189; 1,271] 0,0082	0,32 [-0,206; 0,849] 0,2319	-0,53 [-1,052; -0,004] 0,0481
	Frankreich	n	13	10	12
		Hedges' g	-0,45 [-1,281; 0,388] 0,2944	0,36 [-0,435; 1,147] 0,3773	0,70 [-0,166; 1,562] 0,1135
	Deutschland	n	25	24	25
		Hedges' g	0,24 [-0,320; 0,804] 0,3995	0,49 [-0,076; 1,049] 0,0903	0,22 [-0,341; 0,783] 0,4411
	Niederlande	n	7	8	8
		Hedges' g	1,15 [0,057; 2,247]	**1,90** **[0,677; 3,119]**	-0,08 [-1,060; 0,901]

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
			0,0392	0,0023	0,8733
	Polen	n	23	19	24
		Hedges' g	-0,06 [-0,672; 0,543] 0,8352	0,55 [-0,033; 1,132] 0,0644	0,67 [0,056; 1,293] 0,0327
	Spanien	n	30	25	23
		Hedges' g	-0,05 [-0,578; 0,484] 0,8614	-0,10 [-0,648; 0,439] 0,7066	-0,05 [-0,612; 0,520] 0,8736
	Schweden	n	12	12	13
		Hedges' g	0,73 [-0,092; 1,561] 0,0816	0,33 [-0,456; 1,124] 0,4068	-0,20 [-0,987; 0,586] 0,6176
	UK	n	11	13	12
		Hedges' g	0,47 [-0,340; 1,288] 0,2535	0,70 [-0,144; 1,541] 0,1043	-0,05 [-0,832; 0,737] 0,9058
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ wurde für die vier Subgruppen „Vortherapie Topiramat“, „Vortherapie Antidepressiva“, „Vortherapie Candesartan“ und „Land“ beobachtet (Tabelle 4-840 und Tabelle 4-841).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Topiramat“ wiesen Patienten ohne Vortherapie in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-842). Bei Patienten mit Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Antidepressiva“ wiesen Patienten mit Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-842). Bei Patienten ohne Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Vortherapie Antidepressiva“ betroffen werden.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Candesartan“ wiesen Patienten mit Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-842). Bei Patienten ohne Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch überwiegend gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Hinsichtlich des Merkmals „Land“ wiesen Patienten aus Dänemark einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt in beiden Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-842). Patienten aus den Niederlanden wiesen in der monatlichen Dosierung einen signifikanten und klinisch relevanten Effekt auf. Der Effekt unter der vierteljährlichen Dosierung war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Land“ betroffen werden.

.

Tabelle 4-843: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6894	0,0895	0,9617	NBB	NBB	0,9135	0,0429	0,0351	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-844: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,6153	0,4860	NBB	0,9693	0,6463	0,5249	0,6434	0,4897	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-845: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTc-Population**

MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Topiramat	Ja	n	53	71	75
		Hedges’ g	0,19 [-0,170; 0,543] 0,3056	0,27 [-0,080; 0,626] 0,1299	0,11 [-0,217; 0,432] 0,5167
	Nein	n	30	15	17
		Hedges’ g	**1,05** **[0,390; 1,710]** 0,0018	**1,31** **[0,651; 1,963]** 0,0001	0,36 [-0,341; 1,061] 0,3138
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	33	24	29
		Hedges’ g	**0,83** **[0,277; 1,374**] 0,0032	**1,17** **[0,629; 1,714]** < 0,0001	0,52 [-0,033; 1,068] 0,0652
	Nein	n	50	62	63
		Hedges’ g	0,20 [-0,169; 0,578] 0,2837	0,19 [-0,180; 0,564] 0,3111	-0,01 [-0,362; 0,339] 0,9498
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Verhinderung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppen „Vortherapie Topiramat“ und „Vortherapie Antidepressiva“ beobachtet (Tabelle 4-843).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Topiramat“ wiesen Patienten ohne Vortherapie in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-845). Bei Patienten mit Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Antidepressiva“ wiesen Patienten mit Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-845). Bei Patienten ohne Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Vortherapie Antidepressiva“ betroffen werden.

Tabelle 4-846: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6740	0,4683	0,9472	0,5845	0,5965	0,5331	0,2614	0,0926	0,4084

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-847: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0018	0,7604	0,9323	0,9216	0,5043	0,1584	0,4974	0,5834	0,0186	0,2149

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-848: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**

MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	50	53	46
		Hedges’ g	**0,81** **[0,410; 1,215]** < 0,0001	**0,80** **[0,380; 1,212]** 0,0002	-0,19 [-0,590; 0,202] 0,3367
	Nein	n	228	223	237
		Hedges’ g	0,33 [0,140; 0,512] 0,0006	0,37 [0,189; 0,556] < 0,0001	0,05 [-0,134; 0,232] 0,5984
Änderung in Monat 3					
Land	USA	n	40	39	41
		Hedges’ g	0,43 [-0,013; 0,880] 0,0569	0,50 [0,055; 0,940] 0,0274	0,09 [-0,347; 0,530] 0,6825
	Belgien	n	15	18	17
		Hedges’ g	0,51 [-0,197; 1,214] 0,1575	0,41 [-0,296; 1,107] 0,2569	-0,13 [-0,802, 0,544] 0,7076

MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
	Tschechien	n	60	65	63
		Hedges' g	0,17 [-0,185; 0,518] 0,3522	0,33 [-0,026; 0,686] 0,0695	0,20 [-0,151; 0,543] 0,2688
	Dänemark	n	12	11	11
		Hedges' g	**1,67** **[0,702; 2,643]** 0,0007	1,01 [0,125, 1,900] 0,0254	-0,91 [-1,785; -0,030] 0,0427
	Finnland	n	27	29	29
		Hedges' g	0,49 [-0,044; 1,019] 0,0724	0,02 [-0,503; 0,545] 0,9367	-0,46 [-0,986; 0,057] 0,0811
	Frankreich	n	13	10	12
		Hedges' g	0,15 [-0,674; 0,977] 0,7193	0,79 [-0,022; 1,607] 0,0566	0,60 [-0,255; 1,461] 0,1684
	Deutschland	n	25	24	25
		Hedges' g	**0,81** **[0,230; 1,396]** 0,0062	0,75 [0,175; 1,321] 0,0106	-0,03 [-0,593; 0,528] 0,9094

MSQoL (Emotionale Verfassung) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
	Niederlande	n	7	8	8
		Hedges' g	0,83 [-0,226; 1,888] 0,1234	**1,52** **[0,373; 2,677]** 0,0095	-0,13 [-1,108; 0,854] 0,7996
	Polen	n	23	19	24
		Hedges' g	-0,01 [-0,618; 0,598] 0,9743	0,23 [-0,339; 0,808] 0,4234	0,23 [-0,374; 0,834] 0,4550
	Spanien	n	30	25	23
		Hedges' g	-0,16 [-0,696; 0,367] 0,5436	0,16 [-0,386; 0,702] 0,5690	0,27 [-0,301; 0,836] 0,3567
	Schweden	n	12	12	13
		Hedges' g	0,95 [0,106, 1,794] 0,0274	0,78 [-0,031; 1,597] 0,0594	-0,13 [-0,912; 0,659] 0,7515
	UK	n	11	13	12
		Hedges' g	**1,20** **[0,332; 2,076]** 0,0068	1,00 [0,134; 1,869] 0,0237	-0,57 [-1,374; 0,227] 0,1601
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ wurde für die Subgruppe „Vortherapie Candesartan“ beobachtet (Tabelle 4-847).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Candesartan“ wiesen Patienten mit Vortherapie in Monat 3 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-848). Bei Patienten ohne Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Hinsichtlich des Merkmals „Land“ wiesen Patienten aus Dänemark, Deutschland und UK unter der vierteljährlichen Dosierung einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf. Die andere Dosierung war jeweils gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab. Patienten aus den Niederlanden wiesen unter der monatlichen Dosierung einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-848). Es kann keine abschließende Bewertung für das Merkmal „Land“ vorgenommen werden.

Tabelle 4-849: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6385	0,0316	0,4282	NBB	NBB	0,6983	0,4308	0,0827	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-850: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,8323	0,1605	NBB	0,6744	0,8740	0,8281	0,3618	0,2278	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-851: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ – mITTc-Population**

MSQoL (Emotionale Verfassung) – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	70	69	74
		Hedges’ g	0,45 [0,117; 0,791] 0,0083	0,51 [0,179; 0,843] 0,0026	0,07 [-0,257; 0,399] 0,6700
	Männlich	n	13	17	18
		Hedges’ g	-0,30 [-1,026; 0,428] 0,4199	-0,45 [-1,174; 0,273] 0,2223	-0,11 [-0,775; 0,552] 0,7420
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Veränderung im MSQoL (Emotionale Verfassung)“ wurde für die Subgruppe „Geschlecht“ beobachtet (Tabelle 4-849).

Hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ zeigte sich kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt (Tabelle 4-851). Es kann keine abschließende Bewertung zum Unterschied in Bezug auf das Merkmal „Geschlecht“ getroffen werden.

4.3.1.3.2.56 FOCUS – MSQoL-Responder

Tabelle 4-852: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,4781	0,3615	0,0166	0,8768	0,9319	0,2154	0,3101	0,2406	0,7673

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-853: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,3156	0,1603	0,9160	0,9940	0,6862	0,4837	0,7872	0,8274	0,9061	0,9091

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-854: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Alter	18 – 45 Jahre	n	120	124	128
		# Responder	70	86	107
		RR	1,19 [0,982; 1,439] 0,0760	**1,43** **[1,210; 1,698]** **< 0,0001**	**1,21** **[1,048; 1,386]** **0,0089**
	> 45 Jahre	n	157	151	155
		# Responder	89	109	103
		RR	**1,27** **[1,076; 1,508]** **0,0050**	1,17 [0,982; 1,399] 0,0779	0,92 [0,793; 1,069] 0,2775
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppe „Alter“ beobachtet (Tabelle 4-852).

Hinsichtlich des Merkmals „Alter“ wiesen Patienten im Alter 18 – 45 Jahre einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-853). Bei Patienten im Alter > 45 Jahre lag ein klinisch relevanter Effekt unter vierteljährlicher Fremanezumab-Dosierung vor. Der Effekt ist für die anderen Dosierungen gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Tabelle 4-855: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,5349	0,0018	0,4072	NBB	NBB	0,5267	0,1646	0,3169	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-856: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vor-therapie Cande-sartan	Vor-therapie Botox	Vor-therapie Valproin-saüre	Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline	Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]	Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,3715	0,3915	NBB	0,5316	0,0487	0,1345	0,5703	0,1725	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-857: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ – mITTc-Population**

MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	70	69	74
		# Responder	0	51	58
		RR	**104,48** **[6,577; 1659,831]** **0,0010**	**110,72** **[6,976; 1757,241]** **0,0008**	1,06 [0,882; 1,275] 0,5328
	Männlich	n	13	17	18
		# Responder	0	9	11
		RR	14,66 [0,933; 230,141] 0,0560	**16,78** **[1,080; 260,745]** **0,0439**	1,15 [0,646; 2,062] 0,6278
Änderung in Monat 3					
Aurasymptome zu Baseline	Ja	n	47	49	57
		# Responder	0	36	39
		RR	**70,05** **[4,424; 1109,212]** **0,0026**	**65,26** **[4,119; 1033,895]** **0,0030**	0,93 [0,730; 1,188] 0,5670
	Nein	n	36	37	35
		# Responder	0	24	30

MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion) – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
		RR	**47,69** **[3,011; 755,518]** **0,0061**	**62,72** **[3,986; 986,961]** **0,0032**	**1,32** **[1,006; 1,736]** **0,0454**
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Einschränkung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppen „Geschlecht“ und „Aurasymptome zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-855 und Tabelle 4-856).

Hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ wiesen weibliche Patienten einen statistisch signifikanten Effekt in beiden Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-857). Bei männlichen Patienten lag ein statistisch signifikanter Effekt unter einer monatlichen Fremanezumab-Dosierung vor. Der Effekt ist für die vierteljährliche Dosierung gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch Aurasymptome zu Baseline vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten mit Aurasymptomen zu Baseline als auch ohne Aurasymptome zu Baseline in Monat 3 einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-857). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Bei Patienten ohne Aurasymptome zu Baseline bestand ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen. Da sich dies nicht über alle Endpunkte und Messzeitpunkte hinweg zeigte, kann keine abschließende Bewertung vorgenommen werden.

Tabelle 4-858: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,7272	0,4891	0,3873	0,8965	0,9738	0,3069	0,1399	0,0643	0,4045

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-859: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,1432	0,0857	0,4553	0,5113	0,1614	0,4934	0,8300	0,9370	0,9000	0,3775

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Tabelle 4-858 und Tabelle 4-859).

Tabelle 4-860: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,1707	0,0490	0,2782	NBB	NBB	0,4733	0,0672	0,2652	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-861: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vor-therapie Cande-sartan	Vor-therapie Botox	Vor-therapie Valproin-saüre	Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline	Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]	Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,1468	0,1352	NBB	0,5832	0,3983	0,0204	0,4326	0,6921	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-862: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTc-Population**

MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	70	69	74
		# Responder	0	51	58
		RR	**104,48** **[6,577; 1659,831]** **0,0010**	**110,72** **[6,976; 1757,241]** **0,0008**	1,06 [0,882; 1,275] 0,5328
	Männlich	n	13	17	18
		# Responder	0	12	11
		RR	**19,29** **[1,250; 297,511]** **0,0340**	**16,78** **[1,080; 260,745]** **0,0439**	0,87 [0,536; 1,398] 0,5557
Änderung in Monat 3					
Häufigkeit Migränetage zu Baseline	≤ 8 Tage	n	14	21	13
		# Responder	0	12	12
		RR	**16,86** **[1,081; 262,982]** **0,0439**	**26,85** **[1,755; 410,801]** **0,0181**	**1,62** **[1,080; 2,415]** **0,0195**
	8 – < 15 Tage	n	37	34	38

		# Responder	0	28	30
		RR	**61,96** **[3,931; 976,479]** **0,0034**	**59,42** **[3,768; 936,896]** **0,0037**	0,96 [0,765; 1,202] 0,7144
	≥ 15 Tage	n	32	30	41
		# Responder	0	22	27
		RR	**47,95** **[3,039; 756,504]** **0,0060**	**43,07** **[2,729; 679,826]** **0,0075**	0,90 [0,660; 1,222] 0,4942
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 5,0 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppen „Geschlecht“ und „Häufigkeit Migränetage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-860 und Tabelle 4-861).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch das Geschlecht zu Baseline vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl weibliche als auch männliche Patienten einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-862). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch die Häufigkeit von Migränetagen zu Baseline vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten mit ≤ 8 als mit 8 – < 15 und ≥ 15 Migränetagen zu Baseline einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-862). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

Tabelle 4-863: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,5624	0,3533	0,3314	0,6680	0,1741	0,1200	0,2799	0,0038	0,7617

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-864: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,3798	0,1686	0,3680	0,5386	0,2703	0,0575	0,7767	0,3230	0,6016	0,2269

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-865: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – ITT-Population**

MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	137	124	127
		# Responder	46	75	80
		RR	**1,80** **[1,368; 2,372]** **< 0,0001**	**1,88** **[1,431; 2,459]** **< 0,0001**	1,04 [0,857; 1,266] 0,6829
	Nein	n	140	151	156
		# Responder	74	85	88
		RR	1,06 [0,863; 1,314] 0,5574	1,07 [0,866; 1,315] 0,5410	1,00 [0,823; 1,220] 0,9833
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppe „Vortherapie Antidepressiva“ beobachtet (Tabelle 4-863).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Antidepressiva“ wiesen Patienten mit Vortherapie einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-865). Bei Patienten ohne Vortherapie lag kein klinisch relevanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Tabelle 4-866: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,3617	0,0398	0,5821	NBB	NBB	0,9221	0,1662	0,0351	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-867: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,0413	0,1867	NBB	0,8069	0,6972	0,2247	0,2921	0,5123	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-868: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ – mITTc-Population**

MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion) – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	70	69	74
		# Responder	0	45	45
		RR	**92,31** **[5,800; 1469,062]** **0,0014**	**86,11** **[5,407; 1371,386]** **0,0016**	0,93 [0,725; 1,199] 0,5853
	Männlich	n	13	17	18
		# Responder	0	9	9
		RR	14,66 [0,933; 230,141] 0,0560	13,86 [0,881; 218,170] 0,0615	0,94 [0,496; 1,798] 0,8618
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	33	24	29
		# Responder	0	15	20
		RR	**42,39** **[2,663; 674,790]** **0,0080**	**46,56** **[2,943; 736,672]** **0,0064**	1,10 [0,744; 1,637] 0,6248
	Nein	n	50	62	63
		# Responder	0	39	34

		RR	**63,83** **[4,022; 1013,117]** **0,0032**	**54,87** **[3,448; 873,314]** **0,0046**	0,86 [0,637; 1,155] 0,3129
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Candesartan	Ja	n	11	12	12
		# Responder	0	4	6
		RR	8,28 [0,499; 137,509] 0,1404	11,96 [0,755; 189,479] 0,0783	1,50 [0,563; 3,997] 0,4174
	Nein	n	72	74	80
		# Responder	0	50	48
		RR	**98,29** **[6,180; 1563,330]** **0,0012**	**87,36** **[5,486; 1391,263]** **0,0015**	0,89 [0,700; 1,127] 0,3292
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 7,9 Punkten, Verhinderung der Rollenfunktion)“ wurde für die Subgruppe „Geschlecht“, „Vortherapie Antidepressiva“ und „Vortherapie Candesartan“ beobachtet (Tabelle 4-866 und Tabelle 4-867).

Hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ wiesen weibliche Patienten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf. Bei männlichen Patienten war der Effekt gleichgerichtet über beide Dosierungen.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Antidepressiva vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten mit als auch ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-868). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Candesartan“ wiesen Patienten ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-865). Bei Patienten mit Vortherapie lag kein signifikanter Effekt vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Tabelle 4-869: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / p-Wert	Migränetyp[1]	Geschlecht[1]	Alter[1]	Geo-graphische Region[1]	Rasse	Vortherapie Beta-Blocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6783	0,1043	0,7769	0,9295	0,7592	0,4584	0,5101	0,0111	0,5621

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-870: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,6771	0,7671	0,2833	0,7304	0,4889	0,4151	0,3860	0,5063	0,6972	0,5770

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-871: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**

MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	137	124	127
		# Responder	52	62	82
		RR	1,32 [0,998; 1,738] 0,0513	**1,70** **[1,325; 2,184]** **< 0,0001**	**1,29** **[1,038; 1,606]** **0,0216**
	Nein	n	140	151	156
		# Responder	56	90	77
		RR	**1,49** **[1,170; 1,897]** **0,0012**	1,23 [0,954; 1,597] 0,1098	0,83 [0,674; 1,018] 0,0730
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ wurde für die Subgruppe „Vortherapie Antidepressiva“ beobachtet (Tabelle 4-869).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Antidepressiva“ wiesen Patienten sowohl mit als auch ohne Vortherapie unter einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Fremanezumab-Dosierung einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-871). Bei Patienten unter den anderen Fremanezumab-Dosierungen lag kein klinisch relevanter Effekt zugunsten von Fremanezumab vor. Der Effekt ist jedoch gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab.

Tabelle 4-872: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,5831	0,0058	0,5352	NBB	NBB	0,4388	0,8000	0,0355	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-873: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vor-therapie Cande-sartan	Vor-therapie Botox	Vor-therapie Valproin-saüre	Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline	Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]	Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,6084	0,6100	NBB	0,6063	0,3412	0,0448	0,4324	0,0901	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-874: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTc-Population**

MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung) – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	70	69	74
		# Responder	0	43	41
		RR	**88,25** **[5,541; 1405,473]** **0,0015**	**78,54** **[4,925; 1252,664]** **0,0020**	0,89 [0,676; 1,170] 0,4014
	Männlich	n	13	17	18
		# Responder	0	5	6
		RR	8,49 [0,513; 140,476] 0,1354	9,49 [0,583; 154,384] 0,1139	1,13 [0,423; 3,033] 0,8032
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	33	24	29
		# Responder	0	10	18
		RR	**28,71** **[1,766; 466,929]** **0,0183**	**42,02** **[2,646; 667,243]** **0,0081**	1,49 [0,857; 2,588] 0,1573
	Nein	n	50	62	63
		# Responder	0	38	29

		RR	**62,22** **[3,918; 987,919]** **0,0034**	**46,92** **[2,938; 749,296]** **0,0065**	0,75 [0,539; 1,047] 0,0916
Änderung in Monat 3					
Häufigkeit Migränetage zu Baseleine	≤ 8	n	14	21	13
		# Responder	0	9	8
		RR	12,81 [0,807; 203,416] 0,0706	**18,26** **[1,162; 286,812]** **0,0387**	1,44 [0,746; 2,763] 0,2787
	8 – < 15	n	37	34	38
		# Responder	0	23	18
		RR	**51,09** **[3,225; 809,361]** **0,0053**	**36,04** **[2,252; 576,738]** **0,0113**	0,70 [0,466; 1,053] 0,0868
	≥ 15 Tage	n	32	30	41
		# Responder	0	15	21
		RR	**33,03** **[2,065; 528,463]** **0,0134**	**33,67** **[2,119; 535,264]** **0,0127**	1,02 [0,643; 1,633] 0,9193
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 8,0 Punkten, Emotionale Verfassung)“ wurde für die Subgruppen „Geschlecht“, „Vortherapie Antidepressiva“ und „Häufigkeit Migränetage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-872 und Tabelle 4-873).

Hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ wiesen weibliche Patienten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf. Bei männlichen Patienten war der Effekt gleichgerichtet über beide Dosierungen (Tabelle 4-874).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Antidepressiva vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten mit als auch ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-874). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Candesartan vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten mit als auch ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-874). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-875: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,6783	0,1043	0,7769	0,9295	0,7592	0,4584	0,5101	0,0111	0,5621

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-876: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vortherapie Candesartan	Vortherapie Botox	Vortherapie Valproinsäure	Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]	Aurasymptome zu Baseline	Häufigkeit Migränetage zu Baseline	Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]	Übergebrauch an Akutmedikation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,6771	0,7671	0,2833	0,7304	0,4889	0,4151	0,3860	0,5063	0,6972	0,5770

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-877: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – ITT-Population**

MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung) – ITT					
FOCUS		**n**	**P** **N = 279**	**vj.** **N = 276**	**mtl.** **N = 283**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	137	124	127
		# Responder	52	62	82
		RR	1,32 [0,998; 1,738] 0,0513	**1,70** **[1,325; 2,184]** **< 0,0001**	**1,29** **[1,038; 1,606]** **0,0216**
	Nein	n	140	151	156
		# Responder	56	90	77
		RR	**1,49** **[1,170; 1,897]** **0,0012**	1,23 [0,954; 1,597] 0,1098	0,83 [0,674; 1,018] 0,0730
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ wurde für die Subgruppe „Vortherapie Antidepressiva“ beobachtet (Tabelle 4-875).

Hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Antidepressiva“ wiesen Patienten sowohl mit als auch ohne Vortherapie unter einer monatlichen bzw. vierteljährlichen Fremanezumab-Dosierung einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf (Tabelle 4-877).

Tabelle 4-878: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / p-Wert	Migränetyp[1]	Geschlecht[1]	Alter[1]	Geo-graphische Region[1]	Rasse	Vortherapie Beta-Blocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
Monat 3	0,5831	0,0058	0,5352	NBB	NBB	0,4388	0,8000	0,0355	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-879: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / p-Wert	Vor-therapie Cande-sartan	Vor-therapie Botox	Vor-therapie Valproin-saüre	Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]	Aura-symptome zu Baseline	Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline	Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]	Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]	Land[1,2]	4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
Monat 3	0,6084	0,6100	NBB	0,6063	0,3412	0,0448	0,4324	0,0901	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-880: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ – mITTc-Population**

MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung) – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Änderung in Monat 3					
Geschlecht	Weiblich	n	70	69	74
		# Responder	0	43	41
		RR	**88,25** **[5,541; 1405,473]** **0,0015**	**78,54** **[4,925; 1252,664]** **0,0020**	0,89 [0,676; 1,170] 0,4014
	Männlich	n	13	17	18
		# Responder	0	5	6
		RR	8,49 [0,513; 140,476] 0,1354	9,49 [0,583; 154,384] 0,1139	1,13 [0,423; 3,033] 0,8032
Änderung in Monat 3					
Vortherapie Antidepressiva	Ja	n	33	24	29
		# Responder	0	10	18
		RR	**28,71** **[1,766; 466,929]** **0,0183**	**42,02** **[2,646; 667,243]** **0,0081**	1,49 [0,857; 2,588] 0,1573
	Nein	n	50	62	63
		# Responder	0	38	29

		RR	**62,22** **[3,918; 987,919]** **0,0034**	**46,92** **[2,938; 749,296]** **0,0065**	0,75 [0,539; 1,047] 0,0916
Änderung in Monat 3					
Häufigkeit Migränetage zu Baseleine	≤ 8	n	14	21	13
		# Responder	0	9	8
		RR	12,81 [0,807; 203,416] 0,0706	**18,26** **[1,162; 286,812]** **0,0387**	1,44 [0,746; 2,763] 0,2787
	8 – < 15	n	37	34	38
		# Responder	0	23	18
		RR	**51,09** **[3,225; 809,361]** **0,0053**	**36,04** **[2,252; 576,738]** **0,0113**	0,70 [0,466; 1,053] 0,0868
	≥ 15 Tage	n	32	30	41
		# Responder	0	15	21
		RR	**33,03** **[2,065; 528,463]** **0,0134**	**33,67** **[2,119; 535,264]** **0,0127**	1,02 [0,643; 1,633] 0,9193
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]					

Eine Effektmodifikation für den Endpunkt „MSQoL-Responder (≥ 10,6 Punkten, Emotionale Verfassung)“ wurde für die Subgruppen „Geschlecht“, „Vortherapie Antidepressiva“ und „Häufigkeit Migränetage zu Baseline“ beobachtet (Tabelle 4-878 und Tabelle 4-879).

Hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ wiesen weibliche Patienten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt beider Fremanezumab-Dosierungen zugunsten von Fremanezumab auf. Bei männlichen Patienten war der Effekt gleichgerichtet über beide Dosierungen (Tabelle 4-880).

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Antidepressiva vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten mit als auch ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-880). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

Es liegt keine relevante Effektmodifikation durch eine Vortherapie mit Candesartan vor. Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen sowohl Patienten mit als auch ohne Vortherapie einen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4-880). Es kann von einem relevanten Effekt für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden. Zwischen den beiden Fremanezumab-Dosierungen bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.2.57 FOCUS – UEs

Tabelle 4-881: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,8215	0,8649	0,2654	0,5407	0,3392	0,8424	0,3544	0,2580	0,5766

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-882: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vortherapie Candesartan**	**Vortherapie Botox**	**Vortherapie Valproinsäure**	**Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]**	**Aurasymptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migränetage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]**	**Übergebrauch an Akutmedikation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
	0,1475	0,4791	0,8849	0,5766	0,7871	0,6085	0,3271	0,6138	0,9099	0,4951

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „UEs“ (Tabelle 4-881 und Tabelle 4-882).

Tabelle 4-883: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**VortherapieBeta-Blocker**	**VortherapieTopiramat**	**VortherapieAnti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,8274	0,9699	0,1339	NBB	NBB	0,6156	0,6717	0,0897	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-884: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
	0,0259	0,1171	NBB	0,3418	0,5426	0,4443	0,0741	0,2081	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-885: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„UEs“ – mITTc-Population**

UEs – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Vortherapie Candesartan	Ja	n	11	12	12
		# Responder	5	11	8
		RR	**2,02** **[1,033; 3,939]** **0,0400**	1,47 [0,685; 3,139] 0,3239	0,73 [0,471; 1,124] 0,1513
	Nein	n	72	74	80
		# Responder	36	34	33
		RR	0,92 [0,655; 1,289] 0,6242	0,82 [0,582; 1,169] 0,2799	0,90 [0,626; 1,287] 0,5570
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Es bestand eine Effektmodifikation bei dem Merkmal „Vortherapie Candesartan“ (Tabelle 4-884).

Hinsichtlich dieses Merkmals wiesen Patienten mit Vortherapie unter der vierteljährlichen Dosierung einen signifikanten Effekt zugunsten von Fremanezumab auf. Der Effekt in der monatlichen Dosierung sowie bei Patienten ohne Vortherapie war gleichgerichtet zugunsten von Fremanezumab (Tabelle 4-885). Es kann keine abschließende Beurteilung vorgenommen werden.

4.3.1.3.2.58 FOCUS – UEs von besonderem Interesse

Tabelle 4-886: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,7202	0,9974	0,7173	0,9982	1,0000	0,8975	0,9958	0,7234	1,0000

[1] a priori definierte Subgruppen
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-887: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vortherapie Candesartan**	**Vortherapie Botox**	**Vortherapie Valproinsäure**	**Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]**	**Aurasymptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migränetage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]**	**Übergebrauch an Akutmedikation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
	1,0000	0,9933	0,9934	0,9913	0,9433	0,9442	1,0000	0,9971	1,0000	0,9956

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „UEs von besonderem Interesse“ (Tabelle 4-886 und Tabelle 4-887).

Tabelle 4-888: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,0499	0,2806	0,1796	NBB	NBB	0,9678	0,2957	0,4116	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-889: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
	0,1191	0,0985	NBB	0,4740	0,2655	0,1946	0,2233	0,3480	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-890: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„UEs von besonderem Interesse“ – mITTc-Population**

UEs von besonderem Interesse – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Migränetyp	CM	n	47	48	60
		# Responder	1	0	2
		RR	0,33 [0,014; 7,815] 0,4896	1,57 [0,146; 16,758] 0,7104	4,01 [0,197; 81,543] 0,3664
	EM	n	36	38	32
		# Responder	1	2	0
		RR	1,89 [0,179; 20,002] 0,5951	0,37 [0,016; 8,873] 0,5430	0,24 [0,012; 4,760] 0,3469
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Es zeigte sich in der mITTa eine Effektmodifikation für den Endpunkt „UEs von besonderem Interesse“ und dem Merkmal „Migränetyp“ (Tabelle 4-888)

Hinsichtlich des Merkmals „Migränetyp“ konnte in den einzelnen Subgruppen kein signifikanter Effekt beobachtet werden (Tabelle 4-890).

4.3.1.3.2.59 FOCUS – Therapieabbruch aufgrund von UE

Tabelle 4-891: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / p-Wert	Migränetyp[1]	Geschlecht[1]	Alter[1]	Geo-graphische Region[1]	Rasse	Vortherapie Beta-Blocker	Vortherapie Topiramat	Vortherapie Anti-depressiva	Vortherapie Flunarizin
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,5795	0,9858	0,9972	0,9625	0,9368	0,9777	0,9963	0,9950	0,9979

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-892: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vortherapie Candesartan**	**Vortherapie Botox**	**Vortherapie Valproinsäure**	**Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]**	**Aurasymptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migränetage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]**	**Übergebrauch an Akutmedikation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
	0,9938	0,9930	0,9521	0,9999	0,9980	1,0000	0,9978	0,9425	1,0000	1,0000

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (Tabelle 4-891 und Tabelle 4-892).

Tabelle 4-893: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
	1,0000	0,1131	0,1581	NBB	NBB	0,0952	0,1563	1,0000	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-894: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund von UE“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
	0,1582	1,0000	NBB	0,4841	1,0000	1,0000	1,0000	0,1506	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es zeigte sich in der mITTc keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ (Tabelle 4-893 und Tabelle 4-894).

4.3.1.3.2.60 FOCUS – SUEs

Tabelle 4-895: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUEs“ (Teil 1) – ITT-Population**

Sub-gruppe / **p-Wert**	**Migränetyp**[1]	**Geschlecht**[1]	**Alter**[1]	**Geo-graphische Region**[1]	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,7479	0,8574	0,7497	1,0000	1,0000	0,9965	0,8177	0,6934	0,9905

[1] a priori definierte Subgruppen

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-896: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUEs“ (Teil 2) – ITT-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vortherapie Candesartan**	**Vortherapie Botox**	**Vortherapie Valproinsäure**	**Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien[1]**	**Aurasymptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migränetage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopfschmerztage zu Baseline bei EM[1]**	**Übergebrauch an Akutmedikation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
	0,9812	1,0000	0,7274	0,9998	0,7740	0,9179	1,0000	0,9886	1,0000	1,0000

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Es zeigte sich in der ITT keine Effektmodifikation für den Endpunkt „SUEs“ (Tabelle 4-895 und Tabelle 4-896).

Tabelle 4-897: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUEs“ (Teil 1) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Migränetyp[1]**	**Geschlecht[1]**	**Alter[1]**	**Geo-graphische Region[1]**	**Rasse**	**Vortherapie Beta-Blocker**	**Vortherapie Topiramat**	**Vortherapie Anti-depressiva**	**Vortherapie Flunarizin**
	CM vs. EM	weiblich vs. männlich	18 – 45 vs. > 45 Jahre	USA vs. Europa	Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein
	0,5641	0,1168	0,1121	NBB	NBB	0,0914	0,5300	1,0000	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen
NBB = nicht berechenbar
Effektmodifikation: $p < 0,05$
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-898: FOCUS – Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt **„SUEs“ (Teil 2) – mITTc-Population**

Subgruppe / **p-Wert**	**Vor-therapie Cande-sartan**	**Vor-therapie Botox**	**Vor-therapie Valproin-saüre**	**Anzahl der Wirkstoff-klassen der Vor-therapien[1]**	**Aura-symptome zu Baseline**	**Häufigkeit Migräne-tage zu Baseline**	**Häufigkeit Kopf-schmerz-tage zu Baseline bei EM[1]**	**Überge-brauch an Akutmedi-kation[1]**	**Land[1,2]**	**4 Klassen prophyl. Migräne-arznei-mittel (ohne Valproin-säure) als Vor-therapie[1]**
	ja vs. nein	ja vs. nein	ja vs. nein	2 vs. 3 vs. 4	ja vs. nein	≤ 8 vs. 8 – < 15 vs. ≥ 15 Tage	4 – 9 vs. 10 – 14 Tage	ja vs. nein		ja vs. nein
	0,0305	1,0000	NBB	0,2435	0,5783	0,1716	0,6142	0,3432	NBB	NBB

[1] a priori definierte Subgruppen

[2] Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA

NBB = nicht berechenbar

Effektmodifikation: $p < 0,05$

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Tabelle 4-899: FOCUS – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„SUE“ – mITTc-Population**

SUE – mITTc					
FOCUS		**n**	**P** **N = 83**	**vj.** **N = 86**	**mtl.** **N = 92**
		Vergleich Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	**vj. vs. P + BSC**	**mtl. vs. P + BSC**	**mtl. vs. vj.**
Vortherapie Candesartan	Ja	n	11	12	12
		# Responder	0	2	0
		RR	4,60 [0,246; 86,048] 0,3071	0,92 [0,020; 42,686] 0,9660	0,20 [0,011; 3,758] 0,2822
	Nein	n	72	74	80
		# Responder	3	0	1
		RR	0,14 [0,007; 2,644] 0,1892	0,30 [0,032; 2,820] 0,2923	2,78 [0,115; 67,102] 0,5298
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]					

Es zeigte sich in der mITTc eine Effektmodifikation für den Endpunkt „SUE“ und dem Merkmal „Vortherapie Candesartan“ (Tabelle 4-898).

In den Einzelergebnissen der Subgruppen zeigte sich hinsichtlich des Merkmals „Vortherapie Candesartan“ kein signifikanter Effekt (Tabelle 4-899).

4.3.1.3.2.61 TEV48125-CNS-30051 – MMD

Tabelle 4-900: TEV48125-CNS-30051 – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt **„Veränderung der MMD“** bei Patienten **mit und ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe**

MMD						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 66*	***mtl.*** *N = 74*	***mtl.*** *N = 140*	***mtl.*** *N = 39*	***mtl.*** *N = 53*	***mtl.*** *N = 92*
	vj. *N = 64*	***vj.*** *N = 64*	***vj.*** *N = 128*	***vj.*** *N = 41*	***vj.*** *N = 48*	***vj.*** *N = 89*
Patienten mit Begleitmedikation – FAS-Population						
Baseline						
n (mtl.)	66	74	140	39	53	92
MW (SD)	17,4 (5,72)	16,7 (5,84)	17,0 (5,77)	9,5 (2,46)	9,1 (2,93)	9,3 (2,73)
n (vj.)	64	64	128	41	48	89
MW (SD)	16,9 (5,05)	16,3 (5,00)	16,6 (5,01)	9,0 (2,68)	9,2 (2,58)	9,1 (2,62)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	50	55	105	32	43	75
MW (SD)	-6,3 (7,79)	-7,2 (5,77)	-6,8 (6,79)	-4,6 (4,17)	-5,0 (4,98)	-4,8 (4,63)
n (vj.)	53	47	100	32	39	71
MW (SD)	-6,7 (5,87)	7,0 (5,76)	-6,9 (5,79)	-3,6 (3,59)	-4,7 (4,19)	-4,2 (3,94)

MMD						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 66*	***mtl.*** *N = 74*	***mtl.*** *N = 140*	***mtl.*** *N = 39*	***mtl.*** *N = 53*	***mtl.*** *N = 92*
	vj. *N = 64*	***vj.*** *N = 64*	***vj.*** *N = 128*	***vj.*** *N = 41*	***vj.*** *N = 48*	***vj.*** *N = 89*
Patienten ohne Begleitmedikation – FAS-Population						
Baseline						
n (mtl.)	183	231	414	128	162	290
MW (SD)	16,9 (5,46)	15,7 (4,85)	16,2 (5,16)	9,1 (2,83)	9,0 (2,68)	9,1 (2,74)
n (vj.)	179	242	421	135	169	304
MW (SD)	16,8 (5,55)	16,0 (4,83)	16,4 (5,16)	9,2 (2,75)	9,3 (2,54)	9,3 (2,63)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	142	176	318	92	130	222
MW (SD)	-8,4 (6,62)	-8,5 (6,16)	-8,5 (6,36)	-4,5 (4,24)	-5,7 (3,60)	-5,2 (3,91)
n (vj.)	140	181	321	106	134	240
MW (SD)	-7,9 (7,22)	-6,9 (6,75)	-7,4 (6,96)	-6,0 (3,54)	-5,1 (3,67)	-5,5 (3,63)

MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Die MMD bei Patienten mit Begleitmedikation nahmen über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-900). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -6,8 Tage (SD: 6,79) bzw. -4,8 Tage (SD: 4,63). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -6,9 Tage (SD: 5,79) bzw. -4,2 Tage (SD: 3,94).

Die MMD bei Patienten ohne Begleitmedikation nahmen über die Behandlungsperiode von 12 Monaten im Vergleich zu Baseline ab (Tabelle 4-900). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab -8,5 Tage (SD: 6,36) bzw. -5,2 Tage (SD: 3,91). Die mittlere Veränderung bei Patienten mit CM und EM betrug unter vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab -7,4 Tage (SD: 6,96) bzw. -5,5 Tage (SD: 3,63).

Tabelle 4-901: TEV48125-CNS-30051 – Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „**Veränderung der MMD“** bei Patienten mit **vorheriger Einnahme von Clostridium botulinum Toxin Typ A** zur Migräneprophylaxe“

MMD bei Patienten mit vorheriger Einnahme von Clostridium botulinum Toxin Typ A – FAS-Population						
TEV48125-CNS-30051	**CM**			**EM**		
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*
	mtl. *N = 66*	***mtl.*** *N = 74*	***mtl.*** *N = 140*	***mtl.*** *N = 39*	***mtl.*** *N = 53*	***mtl.*** *N = 92*
	vj. *N = 64*	***vj.*** *N = 64*	***vj.*** *N = 128*	***vj.*** *N = 41*	***vj.*** *N = 48*	***vj.*** *N = 89*
Baseline						
n (mtl.)	75	45	120	14	13	27
MW (SD)	17,8 (5,89)	17,8 (5,85)	17,8 (5,85)	10,3 (2,84)	9,3 (2,59)	9,9 (2,72)
n (vj.)	67	60	127	13	15	28
MW (SD)	18,8 (5,57)	17,1 (4,82)	18,0 (5,28)	10,6 (2,03)	10,8 (2,21)	10,7 (2,09)
Veränderung in Monat 12						
n (mtl.)	59	33	92	12	10	22
MW (SD)	-6,3 (7,53)	-5,7 (5,34)	-6,1 (6,80)	-3,4 (3,75)	-5,7 (3,62)	-4,5 (3,78)
n (vj.)	50	43	93	13	14	27
MW (SD)	-5,9 (6,44)	-5,7 (5,95)	-5,8 (6,18)	-5,8 (3,83)	-5,5 (3,80)	-5,7 (3,74)

MMD = monatliche Migränetage, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, vj = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse bei der Betrachtung von Patienten mit oder ohne Begleitmedikation, Patienten mit vorherigem Topiramat-Gebrauch und Patienten mit vorherigem Clostridium botulinum Toxin Typ A-Gebrauch und der gesamten FAS-Population (Tabelle 4-901).

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.

4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der HALO (CM) und HALO (EM)-Studie

Die HALO (CM) und HALO (EM) waren multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-3-Studien. Es wurde auf Gleichheit von Fremanezumab in einer monatlichen (Dosierung in Monat 1/2/3: CM: 675/225/225 mg s.c., EM: 225/225/225 mg s.c.) bzw. vierteljährlichen Dosierung (675 mg/Placebo/Placebo s.c.) gegenüber Placebo (Placebo/Placebo/Placebo s.c.) getestet. Patienten mit CM oder EM ohne jegliche Migräneprophylaxe in der Vergangenheit gemäß Einschlusskriterien (ca. 70 %) und Patienten mit nicht mehr als einer begleitenden Migräneprophylaxe zu Studienbeginn (nicht mehr als 30 % der Gesamtpopulation und mit stabiler Dosis seit mindestens 2 Monaten) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Studien bestanden aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und einer anschließenden 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patienten an der Langzeitextensionsstudie TEV48125-CNS-30051 mit 12-monatiger doppelblinder Behandlungsphase und einer 6,5 Monate langen Follow-up-Phase teilnehmen. Für Patienten, die nicht an der Langzeitextensionsstudie teilnahmen, erfolgte der Follow-up nach 7,5 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme monatliche Dosierung von Fremanezumab, vierteljährliche Dosierung[22] von Fremanezumab oder Placebo randomisiert.

Die gesamte geplante Studiendauer betrug pro Studienteilnehmer 16 Wochen. Die Studien wurden an 132 Zentren in neun Ländern durchgeführt.

Die erlaubte Begleitmedikation innerhalb der HALO (CM)- und HALO (EM)- Studie umfasste: Beta-Blocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol, Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen, Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin und Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat und Divalproat. Die in der vorgelegten Nutzenbewertung erlaubte Begleitmedikation umfasst lediglich die vom G-BA bestimmte zVTa: Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin. Die mITTa umfasst Patienten, die die zVTa im Placeboarm einnahmen. In den Fremanezumab-Vergleichsarmen fand keine Einnahme einer Begleitmedikation statt. Die vorgelegte mITTa-Analyse der HALO (CM) zeigt demnach die Ergebnisse von 325 Patienten in der monatlichen Dosierung Fremanezumab, 322 Patienten in

[22] Die vierteljährliche Dosierung wird im Rahmen der Studie einmalig verabreicht (1 Dosis im Zeitraum 3 Monate).

der vierteljährlichen Dosierung Fremanezumab und 49 Patienten in der Placebo + zVTa[23]-Gruppe. In HALO (EM) betrug die Zahl der Patienten der mITTa: 249 Patienten in der monatlichen Dosierung Fremanezumab, 256 Patienten in der vierteljährlichen Dosierung Fremanezumab und 45 Patienten in der Placebo + zVTa-Gruppe.

Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über 15 Endpunkte:

1. MMD
2. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD
3. Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
4. Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
5. MHD
6. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD
7. Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat
8. Auftreten von Begleitsymptomen wie Übelkeit oder Erbrechen pro Monat
9. Auftreten von Begleitsymptomen wie Photophobie oder Phonophobie pro Monat
10. MAHMD
11. Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat
12. HIT-6 (bei CM)
13. MIDAS (bei EM)
14. VAS des EQ-5D-5L
15. WPAI

[23] Die zVTa umfasst: Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Beurteilung der Lebensqualität erfolgte über den krankheitsspezifischen Fragebogen MSQoL.

Sicherheit

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UEs, UEs von besonderem Interesse, Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie SUEs.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Studie wurden hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren untersucht. Um eine Effektmodifikation der sechs Faktoren

1. Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline (Ja vs. Nein)
2. Vortherapie Topiramat (Ja vs. Nein)
3. Vortherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A (Ja vs. Nein)
4. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre)
5. Rasse (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier) und
6. Geschlecht

zu zeigen, wurden a priori spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Zudem wurden die Effektmodifikatoren

7. Geographische Region (USA vs. Andere)
8. Wirkstoffklassen der Migräneprophylaxe zu Baseline (Antikonvulsiva vs. Calciumkanalblocker vs. Antidepressiva vs. Beta-Blocker),
9. Übergebrauch von Akutmedikation und
10. Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline (≤ 19 Tage vs. > 19 – ≤ 23 Tage vs. > 23 Tage)

in post hoc spezifizierten Subgruppenanalysen untersucht.

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von monatlicher und vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab gegenüber Placebo + zVTa bei Patienten mit CM oder EM erfolgt in Tabelle 4-902. Klinisch relevante Ergebnisse sind im Folgenden **fett** hervorgerufen.

Tabelle 4-902: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa-Population der HALO (CM + EM)-Studien

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Gesamtergebnis**
Mortalität			
Überlebensrate	Es verstarb ein Patient.	Es verstarb ein Patient.	Es verstarben zwei Patienten.
Morbidität			
Veränderung der **MMD**	*Veränderung in Monat 3* -3,66 (6,12) vs. -5,48 (6,47) vs. -5,76 (6,47) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,584; 0,019] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,627; -0,025] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,197; 0,111]	*Veränderung in Monat 3* -1,87 (4,04) vs. -4,16 (4,11) vs. -4,32 (3,84) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,56 [-0,877; -0,237]** **Hedges' g^1 = -0,63 [-0,953; -0,309]** Hedges' g1 = -0,04 [-0,215; 0,135]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der MMD unter Fremanezumab bei EM im Vergleich zu Placebo + zVTa.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen -3,06 (4,65) vs. -5,28 (5,52) vs. -5,36 (5,71) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,711; -0,107] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,713; -0,109] Hedges' g^1 = -0,01 [-0,168; 0,140]	*Veränderung über 12 Wochen* -1,54 (3,18) vs. -3,90 (3,59) vs. -4,06 (3,35) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,67 [-0,988; -0,345]** **Hedges' g^1 = -0,76 [-1,080; -0,432]** Hedges' g^1 = -0,05 [-0,221; 0,129]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Gesamtergebnis**
Anteil der Patienten mit **Reduktion der MMD um ≥ 50 %**	*Veränderung in Monat 3* 12 (24) vs. 129 (40) vs. 142 (44) [Responder (%)] RR = 1,64 [0,983; 2,723] p = 0,0583 **RR = 1,78 [1,075; 2,962] p = 0,0252** RR = 1,09 [0,909; 1,308] p = 0,3499	*Veränderung in Monat 3* 11 (24) vs. 132 (52) vs. 143 (57) [Responder (%)] **RR = 2,11 [1,245; 3,574] p = 0,0055** **RR = 2,37 [1,402; 4,002] p = 0,0013** RR = 1,12 [0,957; 1,317] p = 0,1544	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab sowohl bei CM als auch bei EM.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen 7 (14) vs. 110 (34) vs. 121 (37) [Responder (%)] **RR = 2,39 [1,185; 4,827] p = 0,0150** **RR = 2,61 [1,294; 5,249] p = 0,0073** RR = 1,09 [0,886; 1,341] p = 0,4157	*Veränderung über 12 Wochen* 7 (16) vs. 122 (48) vs. 130 (52) [Responder (%)] **RR = 3,06 [1,532; 6,125] p = 0,0015** **RR = 3,38 [1,695; 6,752] p = 0,0005** RR = 1,10 [0,927; 1,315] p = 0,2649	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -2,79 (5,67) vs. -5,19 (6,39) vs. -5,56 (6,33) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,38 [-0,682; -0,078] Hedges' g^1 = -0,44 [-0,744; -0,140] Hedges' g^1 = -0,06 [-0,212; 0,096]	*Veränderung in Monat 3* -1,32 (3,00) vs. -3,57 (4,13) vs. -3,77 (3,69) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,56 [-0,883; -0,243]** **Hedges' g^1 = -0,68 [-1,002; -0,357]** Hedges' g^1 = -0,05 [-0,226; 0,124]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei EM.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen -2,80 (4,68) vs. -5,08 (5,52) vs. -5,32 (5,41) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,42 [-0,722; -0,118]	*Veränderung über 12 Wochen* -1,21 (2,69) vs. -3,46 (3,67) vs. -3,57 (3,22) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,63 [-0,954; -0,313]**	

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Gesamtergebnis**
	Hedges' g^1 = -0,47 [-0,775; -0,170] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,198; 0,110]	**Hedges' g^1 = -0,75 [-1,072; -0,425]** Hedges' g^1 = -0,03 [-0,207; 0,143]	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -15,43 (43,65) vs. -35,24 (61,58) vs. -42,49 (65,44) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,633; -0,030] Hedges' g^1 = -0,43 [-0,730; -0,126] Hedges' g^1 = -0,11 [-0,268; 0,040]	*Veränderung in Monat 3* -10,79 (27,73) vs. -22,54 (42,96) vs. -28,94 (30,22) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,29 [-0,603; 0,032] **Hedges' g^1 = -0,61 [-0,928; -0,285]** Hedges' g^1 = -0,17 [-0,347; 0,004]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab sowohl bei CM als auch bei EM über eine Behandlungszeit von 12 Wochen. Bei EM bestätigt sich dieses Ergebnis auch in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen -14,70 (31,88) vs. -35,41 (50,66) vs. -41,41 (53,18) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,43 [-0,727; -0,123] **Hedges' g^1 = -0,52 [-0,826; -0,221]** Hedges' g^1 = -0,12 [-0,270; 0,039]	*Veränderung über 12 Wochen* -8,06 (24,30) vs. -20,95 (41,65) vs. -26,90 (27,64) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,643; -0,007] **Hedges' g^1 = -0,69 [-1,015; -0,369]** Hedges' g^1 = -0,17 [-0,343; 0,008]	
Veränderung der **MHD**	*Veränderung in Monat 3* -2,87 (4,78) vs. -4,73 (5,72) vs. -5,10 (5,51) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,633; -0,030] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,712; -0,109] Hedges' g^1 = -0,07 [-0,220; 0,088] p = 0,4027	*Veränderung in Monat 3* -1,50 (2,96) vs. -3,36 (3,62) vs. -3,28 (3,36) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,53 [-0,845; -0,206]** **Hedges' g^1 = -0,54 [-0,858; -0,217]** Hedges' g^1 = 0,02 [-0,152; 0,198] p = 0,7977	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei EM.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Gesamtergebnis**
	Veränderung über 12 Wochen -2,56 (3,88) vs. -4,71 (4,95) vs. -4,91 (4,94) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,44 [-0,747; -0,142] Hedges' g^1 = -0,49 [-0,789; -0,185] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,195; 0,114]	*Veränderung über 12 Wochen* -1,26 (2,47) vs. -3,30 (3,16) vs. -3,13 (2,91) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,66 [-0,984; -0,342]** **Hedges' g^1 = -0,65 [-0,977; -0,333]** Hedges' g^1 = 0,06 [-0,119; 0,231]	
Anteil der Patienten mit **≥ 50 % Reduktion der MHD**	*Veränderung in Monat 3* 14 (29) vs. 142 (44) vs. 158 (49) [Responder (%)] RR = 1,54 [0,975; 2,444] p = 0,0641 **RR = 1,70 [1,078; 2,686] p = 0,0225** RR = 1,10 [0,934; 1,302] p = 0,2502	*Veränderung in Monat 3* 14 (31) vs. 147 (57) vs. 141 (57) [Responder (%)] **RR = 1,85 [1,180; 2,887] p = 0,0073** **RR = 1,83 [1,172; 2,872] p =0,0079** RR = 0,99 [0,855; 1,156] p = 0,9391	**Es bestand eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen sowohl bei CM als auch bei EM.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen 10 (20) vs. 130 (40) vs. 148 (46) [Responder (%)] **RR = 1,98 [1,120; 3,493] p = 0,0187** **RR = 2,23 [1,267; 3,928] p = 0,0054** RR = 1,13 [0,944; 1,348] p = 0,1854	*Veränderung über 12 Wochen* 8 (18) vs. 133 (52) vs. 132 (53) [Responder (%)] **RR = 2,92 [1,542; 5,538] p = 0,0010** **RR = 3,01 [1,587; 5,695] p = 0,0007** RR = 1,03 [0,872; 1,214] p = 0,7382	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	*Veränderung in Monat 3* -11,63 (28,69) vs. -22,21 (39,73) vs. -25,86 (45,11) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,27 [-0,576; 0,027]	*Veränderung in Monat 3* -9,81 (20,84) vs. -15,98 (23,77) vs. -18,29 (22,51) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,26 [-0,581; 0,054]	Es zeigte sich keine klinisch relevante Verringerung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab im Vergleich zu

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Gesamtergebnis**
	Hedges' g^1 = -0,33 [-0,629; -0,026] Hedges' g^1 = -0,09 [-0,240; 0,068]	Hedges' g^1 = -0,38 [-0,699; -0,061] Hedges' g^1 = -0,10 [-0,275; 0,075]	Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen -9,86 (20,98) vs. -23,02 (33,57) vs. -25,98 (35,86) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,710; -0,106] Hedges' g^1 = -0,47 [-0,771; -0,167] Hedges' g^1 = -0,09 [-0,239; 0,069]	*Veränderung über 12 Wochen* -7,02 (17,43) vs. -15,12 (22,30) vs. -16,75 (20,11) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,37 [-0,691; -0,055] Hedges' g^1 = -0,49 [-0,812; -0,172] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,251; 0,098]	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen**	*Veränderung in Monat 3* -1,84 (6,06) vs. -3,22 (5,58) vs. -3,27 (5,83) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,545; 0,057] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,544; 0,057] Hedges' g^1 = -0,01 [-0,163; 0,145]	*Veränderung in Monat 3* -1,05 (2,88) vs. -2,09 (3,93) vs. -2,37 (3,26) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,27 [-0,591; 0,044] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,730; -0,091] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,252; 0,098]	Es zeigte sich keine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen -1,56 (4,53) vs. -3,07 (4,80) vs. -3,15 (5,01) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,618; -0,015] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,622; 0,019] Hedges' g^1 = -0,02 [-0,170; 0,138]	*Veränderung über 12 Wochen* -1,02 (2,25) vs. -2,05 (3,39) vs. -2,21 (2,89) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,634; 0,001] Hedges' g^1 = -0,42 [-0,743; -0,104] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,225; 0,124]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Gesamtergebnis**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie**	*Veränderung in Monat 3* -2,33 (4,55) vs. -3,30 (5,73) vs. -4,07 (6,37) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,17 [-0,474; 0,128] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,583; -0,019] Hedges' g^1 = -0,13 [-0,281; 0,027]	*Veränderung in Monat 3* -1,26 (2,71) vs. -2,80 (3,92) vs. -2,86 (3,66) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,726; -0,089] Hedges' g^1 = -0,45 [-0,772; -0,132] Hedges' g^1 = -0,02 [-0,191; 0,159]	Es zeigte sich keine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Photophobie oder Phonophobie unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen -1,85 (3,91) vs. -3,40 (5,01) vs. -3,77 (5,49) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,618; -0,015] Hedges' g^1 = -0,36 [-0,662; -0,059] Hedges' g^1 = -0,07 [-0,224; 0,084]	*Veränderung über 12 Wochen* -1,03 (2,38) vs. -2,61 (3,32) vs. -2,61 (3,23) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,49 [-0,812; -0,173] Hedges' g^1 = -0,51 [-0,826; -0,185] Hedges' g^1 = 0,00 [-0,175; 0,175]	
Veränderung der **MAHMD**	*Veränderung in Monat 3* -2,22 (7,69) vs. -4,41 (5,56) vs. -5,04 (5,63) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,37 [-0,673; -0,070] Hedges' g^1 = -0,47 [-0,776; -0,172] Hedges' g^1 = -0,11 [-0,267; 0,042]	*Veränderung in Monat 3* -1,99 (2,62) vs. -3,25 (4,03) vs. -3,37 (3,67) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,644; -0,008] Hedges' g^1 = -0,39 [-0,709; -0,071] Hedges' g^1 = -0,03 [-0,206; 0,144]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab bei CM im Vergleich zu Placebo + zVTa über 12 Wochen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen -1,98 (5,76) vs. -4,40 (4,95) vs. -4,82 (4,90) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,48 [-0,780; -0,175]	*Veränderung über 12 Wochen* -1,87 (2,29) vs. -3,23 (3,41) vs. -3,27 (3,11) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,734; -0,096]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Gesamtergebnis**
	Hedges' g^1 = -0,56 [-0,868; -0,262] Hedges' g^1 = -0,09 [-0,239; 0,069]	Hedges' g^1 = -0,47 [-0,785; -0,146] Hedges' g^1 = -0,01 [-0,187; 0,163]	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation**	*Veränderung in Monat 3* -0,85 (5,77) vs. -2,06 (4,45) vs. -2,06 (3,79) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,26 [-0,561; 0,041] Hedges' g^1 = -0,29 [-0,596; 0,007] Hedges' g^1 = 0,00 [-0,154; 0,154]	*Veränderung in Monat 3* -0,48 (1,97) vs. -1,41 (2,92) vs. -1,33 (2,67) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,649; -0,013] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,648; -0,010] Hedges' g^1 = 0,03 [-0,146; 0,203]	Es zeigte sich keine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen -0,75 (4,31) vs. -2,14 (4,10) vs. -2,10 (3,71) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,34 [-0,638; -0,035] Hedges' g^1 = -0,36 [-0,657; -0,054] Hedges' g^1 = 0,01 [-0,144; 0,164]	*Veränderung über 12 Wochen* -0,67 (1,67) vs. -1,47 (2,50) vs. -1,39 (2,35) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,651; -0,015] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,636; 0,001] Hedges' g^1 = 0,03 [-0,142; 0,208]	
HIT-6	*Veränderung in Monat 3* -3,90 (5,46) vs. -5,85 (7,00) vs. -6,08 (7,25) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,583; 0,020] Hedges' g^1 = -0,31 [-0,610; -0,008] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,191; 0,118]	Nicht erhoben in HALO (EM)	Es zeigte sich keine klinisch relevante Verringerung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Gesamtergebnis**
HIT-6 Responder	*Veränderung in Monat 3* 19 (39) vs. 164 (51) vs. 159 (49) [Responder (%)] RR = 1,33 [0,924; 1,927] p = 0,1241 RR = 1,27 [0,875; 1,830] p = 0,2108 RR = 0,95 [0,813; 1,106] p = 0,5006	Nicht erhoben in HALO (EM)	klinisch relevant unterschiedlich.
MIDAS (Gesamtscore)	Nicht erhoben in HALO (CM)	*Veränderung in Monat 3* -18,42 (21,01) vs. -22,33 (31,66) vs. -22,85 (30,26) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,13 [-0,446; 0,189] Hedges' g^1 = -0,15 [-0,470; 0,166] Hedges' g^1 = -0,02 [-0,192; 0,159]	Es zeigte sich keine klinisch relevante Verringerung der kopfschmerzbedingten Behinderung. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	Nicht erhoben in HALO (CM)	*Veränderung in Monat 3* -0,73 (1,07) vs. -1,15 (1,23) vs. -1,19 (1,25) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,35 [-0,665; -0,029] Hedges' g^1 = -0,37 [-0,694; -0,056] Hedges' g^1 = -0,03 [-0,208; 0,143]	
VAS des EQ-5D-5L	*Veränderung in Monat 3* 3,12 (17,33) vs. 4,83 (17,20) vs. 4,90 (18,87) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,10 [-0,202; 0,400]	*Veränderung in Monat 3* 5,27 (17,10) vs. 4,03 (15,46) vs. 3,23 (14,61) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,396; 0,238]	Es zeigte sich keine klinisch relevante Verbesserung des gesundheitlichen Zustandes unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Gesamtergebnis**
	Hedges' g^1 = 0,10 [-0,205; 0,396] Hedges' g^1 = 0,00 [-0,151; 0,158]	Hedges' g^1 = -0,14 [-0,453; 0,182] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,228; 0,122]	klinisch relevant unterschiedlich.
WPAI (Absentismus)	*Veränderung in Monat 3* -1,81 (14,42) vs. 0,24 (19,98) vs. -1,60 (18,74) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,11 [-0,223; 0,435] Hedges' g^1 = 0,01 [-0,318; 0,341] Hedges' g^1 = -0,09 [-0,278; 0,089]	*Veränderung in Monat 3* -1,51 (26,34) vs. -3,01 (17,74) vs. -1,91 (13,86) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,425; 0,270] Hedges' g^1 = -0,02 [-0,374; 0,326] Hedges' g^1 = 0,07 [-0,133; 0,271]	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Anwesenheit bei der Arbeit unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
WPAI (Präsentismus)	*Veränderung in Monat 3* -7,56 (21,07) vs. -13,54 (23,90) vs. -10,63 (26,41) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,25 [-0,587; 0,079] Hedges' g^1 = -0,12 [-0,453; 0,214] Hedges' g^1 = 0,12 [-0,069; 0,300]	*Veränderung in Monat 3* -5,00 (28,07) vs. -8,60 (24,34) vs. -10,55 (21,65) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,14 [-0,492; 0,204] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,592; 0,109] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,287; 0,119]	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf Einschränkungen bei der Arbeit unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
WPAI (Gesamteinschränkung)	*Veränderung in Monat 3* -8,23 (22,54) vs. -14,27 (24,09) vs. -11,96 (28,27) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,25 [-0,585; 0,081] Hedges' g^1 = -0,14 [-0,469; 0,198] Hedges' g^1 = 0,09 [-0,097; 0,273]	*Veränderung in Monat 3* -8,93 (30,87) vs. -10,09 (26,34) vs. 11,41 (23,55) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,390; 0,305] Hedges' g^1 = -0,10 [-0,449; 0,251] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,255; 0,150]	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Gesamteinschränkung der Arbeit unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Gesamtergebnis**
WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung)	*Veränderung in Monat 3* -7,55 (25,46) vs. -13,88 (26,28) vs. -11,11 (27,59) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,543; 0,060] Hedges' g^1 = -0,13 [-0,431; 0,171] Hedges' g^1 = 0,10 [-0,052; 0,257]	*Veränderung in Monat 3* -7,56 (32,76) vs. -10,39 (26,66) vs. -14,01 (25,89) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,10 [-0,419; 0,215] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,556; 0,080] Hedges' g^1 = -0,14 [-0,313, 0,038]	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Aktivitätseinschränkung unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 12,01 (18,56) vs. 20,10 (21,74) vs. 20,29 (21,67) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,38 [0,076; 0,680] Hedges' g^1 = 0,39 [0,086; 0,690] Hedges' g^1 = 0,01 [-0,146; 0,163]	*Veränderung in Monat 3* 16,95 (20,52) vs. 20,92 (18,42) vs. 22,53 (17,65) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,21 [-0,106; 0,529] Hedges' g^1 = 0,31 [-0,011; 0,626] Hedges' g^1 = 0,09 [-0,086; 0,264]	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Einschränkung der Rollenfunktion unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte* 32 (65) vs. 234 (73) vs. 226 (70) [Responder (%)] RR = 1,12 [0,903; 1,388] p = 0,3017 RR = 1,07 [0,860; 1,326] p = 0,5506 RR = 0,95 [0,865; 1,052] p = 0,3438	*Veränderung in Monat 3 – 5,0 Punkte* 29 (64) vs. 191 (75) vs. 198 (80) [Responder (%)] RR = 1,17 [0,929; 1,466] p = 0,1851 RR = 1,24 [0,993; 1,559] p = 0,0581 RR = 1,07 [0,970; 1,171] p = 0,1825	Es zeigte sich kein klinisch relevantes Ansprechen im MSQoL und der Einschränkung der Rollenfunktion unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Gesamtergebnis**
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 11,22 (18,94) vs. 14,94 (19,32) vs. 14,38 (20,50) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,19 [-0,108; 0,494] Hedges' g^1 = 0,16 [-0,145; 0,456] Hedges' g^1 = -0,03 [-0,183; 0,126]	*Veränderung in Monat 3* 14,22 (22,13) vs. 16,26 (16,75) vs. 16,98 (17,12) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,12 [-0,202; 0,432] Hedges' g^1 = 0,15 [-0,165; 0,471] Hedges' g^1 = 0,04 [-0,133; 0,218]	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Verhinderung täglicher Aktivitäten unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	Veränderung in Monat 3*:* ≥ 5,0 Punkte 36 (73) vs. 220 (68) vs. 219 (67) [Responder (%)] RR = 0,94 [0,779; 1,125] p = 0,4789 RR = 0,92 [0,765; 1,106] p = 0,3755 RR = 0,98 [0,885; 1,093] p = 0,7526	*Veränderung in Monat 3 – 5,0 Punkte* 27 (60) vs. 185 (72) vs. 178 (71) [Responder (%)] RR = 1,21 [0,945; 1,559] p = 0,1287 RR = 1,20 [0,935; 1,544] p = 0,1523 RR = 0,99 [0,888; 1,102] p = 0,8471	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Verhinderung täglicher Aktivitäten unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte 30 (61) vs. 185 (57) vs. 175 (54) [Responder (%)] RR = 0,94 [0,742; 1,202] p = 0,6419 RR = 0,88 [0,691; 1,126] p = 0,3149 RR = 0,93 [0,814; 1,072] p = 0,3318	*Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte* 24 (53) vs. 154 (60) vs. 161 (65) [Responder (%)] RR = 1,14 [0,850; 1,520] p = 0,3873 RR = 1,22 [0,916; 1,630] p = 0,1723 RR = 1,08 [0,940; 1,230] p = 0,2919	
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3* 17,28 (25,02) vs. 20,12 (24,40) vs. 18,81 (25,92) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,12 [-0,185; 0,417]	*Veränderung in Monat 3* 19,26 (23,06) vs. 20,18 (20,43) vs. 22,62 (22,52) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,04 [-0,273; 0,361]	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf emotionale Effekte zwischen Placebo + zVTa und Fremanezumab.

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Gesamtergebnis**
	Hedges' g^1 = 0,06 [-0,241; 0,360] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,206; 0,103]	Hedges' g^1 = 0,15 [-0,170; 0,466] Hedges' g^1 = 0,11 [-0,062; 0,289]	Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte[24] (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 8,0 Punkte* 30 (61) vs. 188 (58) vs. 187 (58) [Responder (%)] RR = 0,96 [0,754; 1,221] p = 0,7372 RR = 0,94 [0,740; 1,200] p = 0,6320 RR = 0,98 [0,862; 1,120] p = 0,7902	*Veränderung in Monat 3: ≥ 8,0 Punkte* 26 (58) vs. 155 (61) vs. 151 (61) [Responder (%)] RR = 1,06 [0,808; 1,381] p = 0,6898 RR = 1,06 [0,809; 1,384] p = 0,6806 RR = 1,00 [0,871; 1,152] p = 0,9799	Es zeigte sich keine höhere Chance, ein klinisch relevantes Ansprechen im MSQoL und der emotionalen Funktion unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa in Monat 3 zu erreichen. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung in Monat 3: ≥ 10,6 Punkte 30 (61) vs. 188 (58) vs. 187 (58) [Responder (%)] RR = 0,96 [0,754; 1,221] p = 0,7372 RR = 0,94 [0,740; 1,200] p = 0,6320 RR = 0,98 [0,862; 1,120] p = 0,7902	*Veränderung in Monat 3 – 10,6 Punkte* 26 (58) vs. 155 (61) vs. 151 (61) [Responder (%)] RR = 1,06 [0,808; 1,381] p = 0,6898 RR = 1,06 [0,809; 1,384] p = 0,6806 RR = 1,00 [0,871; 1,152] p = 0,9799	

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

Sicherheit: Nebenwirkungen (Safety Population)			
UEs	35 (71) vs. 233 (72) vs. 245 (75) [n (%)] RR = 1,01 [0,838; 1,224] p = 0,8934 RR = 1,06 [0,875; 1,273] p = 0,5734 RR = 1,04 [0,950; 1,142] p = 0,3817	29 (64) vs. 179 (70) vs. 168 (68) [n (%)] RR = 1,08 [0,861; 1,368] p = 0,4896 RR = 1,05 [0,832; 1,328] p = 0,6752 RR = 0,97 [0,861; 1,090] p = 0,5976	Kein Behandlungsunterschied
UEs von besonderem Interesse	0 (0) vs. 7 (2) vs. 7 (2) [n (%)] RR = 2,30 [0,134; 39,684] p = 0,5659 RR = 2,28 [0,132; 39,319] p = 0,5702 RR = 0,99 [0,352; 2,793] p = 0,9860	0 (0) vs. 1 (0) vs. 4 (2) [n (%)] RR = 0,53 [0,022; 12,861] p = 0,6979 RR = 1,65 [0,090; 30,087] p = 0,7361 RR = 4,13 [0,465; 36,685] p = 0,2032	Kein Behandlungsunterschied
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	0 (0) vs. 4 (1) vs. 6 (2) [n (%)] RR = 1,38 [0,076; 25,266] p = 0,8275 RR = 1,98 [0,113; 34,550] p = 0,6405 RR = 1,49 [0,423; 5,217] p = 0,5363	2 (4) vs. 4 (2) vs. 3 (1) [n (%)] RR = 0,35 [0,066; 1,863] p = 0,2192 RR = 0,27 [0,047; 1,583] p = 0,1475 RR = 0,77 [0,175; 3,424] p = 0,7358	Kein Behandlungsunterschied
SUEs	2 (4) vs. 2 (1) vs. 4 (1) [n (%)] RR = 0,15 [0,022; 1,056] p = 0,0567 RR = 0,30 [0,057; 1,603] p = 0,1596 RR = 1,98 [0,365; 10,743] p = 0,4278	3 (7) vs. 3 (1) vs. 2 (1) [n (%)] **RR = 0,18 [0,037; 0,844] p = 0,0298** **RR = 0,12 [0,021; 0,704] p = 0,0187** RR = 0,69 [0,116; 4,083] p = 0,6808	**Es zeigten sich signifikant weniger SUEs unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa bei EM.**

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

CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, KI = Konfidenzintervall; MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment; mITTc = modified intention-to-treat Population c, MMD = monatliche Migränetage; MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life; mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, RR = Relatives Risiko, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala; vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

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

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6; 11]

4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung der FOCUS-Studie

Die FOCUS-Studie ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-3-Studie. Es wurde auf Gleichheit von Fremanezumab (TEV-48125, LBR-101, PF-04427429, RN307) in einer monatlichen (CM: 675/225/225 mg s.c., EM: 225/225/225 mg s.c.) bzw. vierteljährlichen Dosierung (CM und EM: 675 mg/Placebo/Placebo) gegenüber Placebo (Placebo/Placebo/Placebo) getestet. Patienten mit CM und EM, welche allesamt mindestens 4 Migränetage pro Monat hatten, wurden für die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Screenings ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 4 Klassen der nachfolgend aufgeführten prophylaktischen Migränearzneimittel in den letzten 10 Jahren auf. Ein Teil dieser Patienten zeigte auf 2 – 3 Klassen vorheriger prophylaktischer Behandlungen und zusätzlich auf Valproinsäure ein unzureichendes Ansprechen.

Ein unzureichendes Ansprechen auf die nachfolgend genannten Wirkstoffklassen war wie folgt definiert:

- keine klinisch bedeutsame Verbesserung nach Ermessen des behandelnden Arztes nach mindestens 3-monatiger Therapie mit stabiler Dosis gemäß geltenden Landesrichtlinien zur Migräneprophylaxe
- Behandlungsabbruch aufgrund von UE
- Behandlung ist kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung des Patienten.

Die sieben Wirkstoffklassen innerhalb der FOCUS-Studie umfassten:

1. Beta-Blocker: Propranolol, Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol
2. Antikonvulsiva: Topiramat
3. Trizyklische Antidepressiva: Amitriptylin
4. Kalziumkanalblocker: Flunarizin
5. Angiotensin-II-Rezeptorantagonist: Candesartan
6. Clostridium botulinum Toxin Typ A
7. Valproinsäure

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer anschließenden 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase und einer 3-monatigen offenen Studie (nachfolgend als „Open-label-Phase“ bezeichnet) sowie einer noch laufenden 6-monatigen Follow-up-Phase bezeichnet). Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab in monatlicher Dosierung, Fremanezumab in vierteljährlicher Dosierung oder Placebo randomisiert.

Die Follow-up-Phase beginnt 6 Monate nach der letzten Fremanezumab-Behandlung. Die gesamte geplante Studiendauer beträgt pro Studienteilnehmer 50 Wochen. Die Studie wird an 98 Zentren in 14 Ländern durchgeführt.

Die ITT-Analyse zeigt die Ergebnisse von 283 Patienten in der monatlichen Dosierung von Fremanezumab, 276 Patienten in der vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab und 279 Patienten in der Placebo-Gruppe. Die vorgelegte mITTc-Analyse zeigt die Ergebnisse von 92 Patienten in der monatlichen Dosierung von Fremanezumab, 86 Patienten in der vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab und 83 Patienten in der Placebo + BSC-Gruppe. Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über 15 Endpunkte:

1. MMD
2. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD
3. Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
4. Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
5. MHD
6. Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat
7. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD
8. Auftreten von Begleitsymptomen wie Übelkeit oder Erbrechen
9. Auftreten von Begleitsymptomen wie Photophobie oder Phonophobie
10. MAHMD
11. Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat
12. HIT-6
13. MIDAS
14. VASEQ-5D-5L
15. WPAI

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Beurteilung der Lebensqualität erfolgte über den krankheitsspezifischen Fragebogen MSQoL.

Sicherheit

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UEs, UEs von besonderem Interesse, Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie SUE.

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den Zusatznutzen von monatlicher und vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab gegenüber Placebo + BSC bei Patienten mit CM oder EM erfolgt in Tabelle 4-903. Klinisch relevante Ergebnisse sind im Folgenden **fett** hervorgerufen.

Tabelle 4-903: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTc-Patientenpopulation der FOCUS-Studie

Dimension **Endpunkt**	**mITTc** **P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)** ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** ***vj. vs. P + BSC*** ***mtl. vs. P + BSC*** ***vj. vs. mtl.*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb kein Patient.	
Morbidität		
Veränderung der durchschnittlichen **MMD**	*Veränderung in Monat 3* -1,07 (4,88) vs. -2,70 (5,41) vs. -4,61 (5,39) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,628; -0,019] **Hedges' g^1 = -0,68 [-0,989; -0,378]** Hedges' g^1 = -0,36 [-0,658; -0,063]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der MMD unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen -0,93 (3,87) vs. -3,68 (4,26) vs. -4,49 (4,32) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,67 [-0,983; -0,361]** **Hedges' g^1 = -0,86 [-1,172; -0,551]** Hedges' g^1 = -0,19 [-0,483; 0,108]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC über 12 Wochen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
Anteil der Patienten mit **Reduktion der MMD um ≥ 50 %**	*Veränderung in Monat 3* 14 (17) vs. 30 (35) vs. 36 (39) [Responder (%)] **RR = 2,09 [1,198; 3,655] p = 0,0095** **RR = 2,32 [1,350; 3,986] p = 0,0023**	**2,09-mal bzw. 2,32-mal höhere Chance, für Patienten eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3 zu erreichen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**mITTc** **P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)** ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** ***vj. vs. P + BSC*** ***mtl. vs. P + BSC*** ***vj. vs. mtl.*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
	RR = 1,11 [0,755; 1,629] p = 0,5989	
	Veränderung über 12 Wochen 8 (10) vs. 33 (38) vs. 30 (33) [Responder (%)] **RR = 4,03 [1,979; 8,199] p = 0,0001** **RR = 3,38 [1,645; 6,959] p = 0,0009** RR = 0,84 [0,565; 1,249] p = 0,3890	**4,03 bzw. 3,38-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC über 12 Wochen zu erreichen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -1,48 (4,92) vs. -2,55 (4,68) vs. -4,68 (5,30) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,22 [-0,525; 0,081] **Hedges' g^1 = -0,62 [-0,926; -0,318]** Hedges' g^1 = -0,42 [-0,721; -0,125]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen -1,17 (3,89) vs. -3,56 (3,76) vs. -4,49 (4,41) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,62 [-0,932; -0,312]** **Hedges' g^1 = -0,79 [-1,101; -0,484]** Hedges' g^1 = -0,23 [-0,521; 0,071]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC über 12 Wochen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -5,35 (60,33) vs. -22,60 (41,36) vs. -34,93 (54,93) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,637; -0,028] **Hedges' g^1 = -0,51 [-0,813; -0,210]** Hedges' g^1 = -0,25 [-0,547; 0,045]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**mITTc** **P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)** ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** ***vj. vs. P + BSC*** ***mtl. vs. P + BSC*** ***vj. vs. mtl.*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
	Veränderung über 12 Wochen -5,24 (49,79) vs. -27,21 (37,41) vs. -34,39 (48,28) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,50 [-0,805; -0,190] **Hedges' g^1 = -0,59 [-0,896; -0,289]** Hedges' g^1 = -0,16 [-0,460; 0,131]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC über 12 Wochen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
Veränderung der **MHD**	*Veränderung in Monat 3* -1,24 (4,42) vs. -2,46 (4,69) vs. -4,14 (5,23) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,27 [-0,570; 0,037] **Hedges' g^1 = -0,59 [-0,897; -0,290]** Hedges' g^1 = -0,34 [-0,633; -0,039]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen -0,90 (3,61) vs. -3,44 (3,97) vs. -4,22 (4,20) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,67 [-0,977; -0,355]** **Hedges' g^1 = -0,84 [-1,151; -0,531]** Hedges' g^1 = -0,19 [-0,485; 0,106]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC über 12 Wochen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	*Veränderung in Monat 3* -0,41 (59,37) vs. -15,85 (35,04) vs. -19,08 (45,09) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,621; -0,012] Hedges' g^1 = -0,36 [-0,654; -0,056] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,374; 0,216]	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**mITTc** **P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)** ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** ***vj. vs. P + BSC*** ***mtl. vs. P + BSC*** ***vj. vs. mtl.*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
	Veränderung über 12 Wochen -3,42 (42,71) vs. -20,43 (32,35) vs. -21,80 (40,41) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,45 [-0,754; -0,141] Hedges' g^1 = -0,44 [-0,741; -0,140] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,332; 0,258]	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC über 12 Wochen. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
Anteil der Patienten mit **≥ 50 % Reduktion der MHD**	*Veränderung in Monat 3* 17 (20) vs. 30 (35) vs. 43 (47) [Responder (%)] **RR = 1,72 [1,032; 2,876] p = 0,0374** **RR = 2,28 [1,417; 3,676] p = 0,0007** RR = 1,32 [0,923; 1,900] p = 0,1275	**1,72-mal bzw. 2,28-mal höhere Chance, für Patienten eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3 zu erreichen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen 10 (12) vs. 35 (41) vs. 35 (38) [Responder (%)] **RR = 3,42 [1,812; 6,445] p = 0,0001** **RR = 3,16 [1,670; 5,971] p = 0,0004** RR = 0,92 [0,642; 1,330] p = 0,6701	**3,42-mal bzw. 3,16-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC über 12 Wochen zu erreichen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen**	*Veränderung in Monat 3* -0,65 (4,18) vs. -2,15 (5,36) vs. -3,00 (4,68) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,31 [-0,615; -0,006] **Hedges' g^1 = -0,53 [-0,828; -0,224]** Hedges' g^1 = -0,17 [-0,464; 0,127]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**mITTc** **P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)** ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** ***vj. vs. P + BSC*** ***mtl. vs. P + BSC*** ***vj. vs. mtl.*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
	Veränderung über 12 Wochen -0,43 (3,35) vs. -2,71 (4,39) vs. -2,97 (4,17) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,58 [-0,889; -0,271]** **Hedges' g^1 = -0,66 [-0,970; -0,360]** Hedges' g^1 = -0,06 [-0,355; 0,234]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC über 12 Wochen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie**	*Veränderung in Monat 3* 0,37 (4,69) vs. -2,44 (5,01) vs. -4,34 (5,28) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,58 [-0,885; -0,267]** **Hedges' g^1 = -0,94 [-1,249; -0,623]** Hedges' g^1 = -0,37 [-0,665; -0,070]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Photophobie oder Phonophobie unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen 0,19 (3,96) vs. -3,09 (4,03) vs. -4,11 (4,42) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,82 [-1,132; -0,502]** **Hedges' g^1 = -1,02 [-1,333; -0,702]** Hedges' g^1 = -0,24 [-0,536; 0,056]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Photophobie oder Phonophobie unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC über 12 Wochen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
Veränderung der **MAHMD**	*Veränderung in Monat 3* -1,07 (4,58) vs. -2,78 (5,42) vs. -4,03 (5,34) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,34 [-0,644; -0,034] **Hedges' g^1 = -0,59 [-0,893; -0,287]** Hedges' g^1 = -0,23 [-0,527; 0,064]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Einnahme akuter Kopfschmerzmedikation unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC im Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**mITTc** **P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)** ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** ***vj. vs. P + BSC*** ***mtl. vs. P + BSC*** ***vj. vs. mtl.*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
	Veränderung über 12 Wochen -0,74 (3,48) vs. -3,57 (3,94) vs. -3,98 (4,52) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,76 [-1,071; -0,444]** **Hedges' g^1 = -0,79 [-1,103; -0,486]** Hedges' g^1 = -0,10 [-0,391; 0,199]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC über 12 Wochen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation**	*Veränderung in Monat 3* -0,51 (3,88) vs. -1,70 (4,41) vs. -3,51 (4,61) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,589; 0,019] **Hedges' g^1 = -0,70 [-1,004; -0,392]** Hedges' g^1 = -0,40 [-0,697; -0,101]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC im Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung über 12 Wochen -0,37 (2,80) vs. -2,65 (3,78) vs. -3,47 (3,79) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,68 [-0,992; -0,370]** **Hedges' g^1 = -0,92 [-1,232; -0,607]** Hedges' g^1 = -0,22 [-0,511; 0,080]	**Es zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC über 12 Wochen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung: Veränderung: HIT-6	*Veränderung in Monat 3* -3,16 (6,03) vs. -5,49 (6,70) vs. -6,86 (7,14) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,36 [-0,668; -0,059] **Hedges' g^1 = -0,56 [-0,858; -0,253]** Hedges' g^1 = -0,20 [-0,492; 0,098]	**Es zeigte sich eine Verringerung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung in Monat 3 unter Fremanezumab in monatlicher Dosierung im Vergleich zu Placebo + BSC.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**mITTc** **P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)** ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** ***vj. vs. P + BSC*** ***mtl. vs. P + BSC*** ***vj. vs. mtl.*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
HIT-6 Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)	23 (28) vs. 40 (47) vs. 50 (54) [Responder (%)] **RR = 1,68 [1,109; 2,541] p = 0,0144** **RR = 1,96 [1,322; 2,910] p = 0,0008** RR = 1,17 [0,871; 1,568] p = 0,2993	**1,68-mal bzw. 1,96-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Verbesserung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3 zu erreichen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
MIDAS (Gesamtscore)	*Veränderung in Monat 3* -8,34 (47,61) vs. -21,52 (39,28) vs. -23,68 (40,19) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,30 [-0,604; 0,002] Hedges' g^1 = -0,35 [-0,647; -0,049] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,348; 0,240]	Es zeigte sich keine klinisch relevante Verringerung der kopfschmerzbedingten Behinderung in Monat 3 unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	*Veränderung in Monat 3* -0,25 (0,85) vs. -0,74 (1,13) vs. -0,74 (1,15) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,49 [-0,793; -0,181] Hedges' g^1 = -0,48 [-0,780; -0,178] Hedges' g^1 = 0,00 [-0,294; 0,294]	Es zeigte sich keine klinisch relevante Verringerung im Grad der kopfschmerzbedingten Behinderung in Monat 3 unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
VAS des EQ-5D-5L	*Veränderung in Monat 3* 0,45 (18,13) vs. 3,31 (17,29) vs. 6,79 (19,94) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,16 [-0,141; 0,463] Hedges' g^1 = 0,33 [0,032; 0,629] Hedges' g^1 = 0,19 [-0,109; 0,480]	Es zeigte sich keine klinisch relevante Verbesserung des gesundheitlichen Zustandes unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**mITTc** **P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)** ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** ***vj. vs. P + BSC*** ***mtl. vs. P + BSC*** ***vj. vs. mtl.*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
WPAI (Absentismus)	*Veränderung in Monat 3* 2,55 (22,91) vs. -4,12 (18,18) vs. -3,92 (21,62) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,680; 0,038] Hedges' g^1 = -0,29 [-0,639; 0,061] Hedges' g^1 = 0,01 [-0,337; 0,375]	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Anwesenheit bei der Arbeit unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
WPAI (Präsentismus)	*Veränderung in Monat 3* -2,93 (22,24) vs. -8,97 (21,41) vs. -15,61 (25,31) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,27 [-0,641; 0,091] Hedges' g^1 = -0,53 [-0,886; -0,168] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,635; 0,075]	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Einschränkungen bei der Arbeit unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
WPAI (Gesamt-einschränkung)	*Veränderung in Monat 3* -2,36 (23,44) vs. -9,75 (23,57) vs. -17,49 (29,48) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,31 [-0,679; 0,054] **Hedges' g^1 = -0,56 [-0,920; -0,201]** Hedges' g^1 = -0,29 [-0,641; 0,068]	**Patienten waren unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC insgesamt in ihrer Arbeit klinisch relevant weniger eingeschränkt.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
WPAI (Aktivitäts-beeinträchtigung)	*Veränderung in Monat 3* -4,34 (29,06) vs. -9,77 (27,35) vs. -18,80 (25,41) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,19 [-0,494; 0,111] **Hedges' g^1 = -0,53 [-0,831; -0,227]** Hedges' g^1 = -0,34 [-0,637; -0,045]	**Patienten waren unter einer monatlichen Dosierung Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC in ihrer Aktivität klinisch relevant weniger eingeschränkt.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**mITTc** **P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)** ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** ***vj. vs. P + BSC*** ***mtl. vs. P + BSC*** ***vj. vs. mtl.*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 8,50 (16,78) vs. 16,94 (18,96) vs. 19,94 (20,18) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,47 [0,163; 0,775] **Hedges' g^1 = 0,61 [0,307; 0,915]** Hedges' g^1 = 0,15 [-0,142; 0,447]	**Die Patienten waren unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC klinisch relevant weniger in ihrer Rollenfunktion eingeschränkt.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 5,72 (18,22) vs. 12,97 (16,69) vs. 16,09 (20,08) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,41 [0,109; 0,718] **Hedges' g^1 = 0,54 [0,235; 0,839]** Hedges' g^1 = 0,17 [-0,127; 0,462]	**Die Patienten wurden unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC klinisch relevant weniger in ihren täglichen Aktivitäten behindert.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3* 7,87 (24,04) vs. 15,81 (25,30) vs. 16,88 (26,06) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,32 [0,017; 0,624] Hedges' g^1 = 0,36 [0,058; 0,656] Hedges' g^1 = 0,04 [-0,253; 0,335]	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf emotionale Effekte in Monat 3 zwischen Placebo + BSC und Fremanezumab. Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte* 44 (53) vs. 57 (66) vs. 66 (72) [Responder (%)] RR = 1,25 [0,971; 1,609] p = 0,0829 **RR = 1,35 [1,065; 1,720] p = 0,0134** RR = 1,08 [0,888; 1,319] p = 0,4331	**1,35-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Verbesserung bei der Einschränkung der Rollenfunktion unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3 zu erreichen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**mITTc** **P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)** ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** ***vj. vs. P + BSC*** ***mtl. vs. P + BSC*** ***vj. vs. mtl.*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte* 41 (49) vs. 61 (71) vs. 66 (72) [Responder (%)] **RR = 1,44 [1,111; 1,855] p = 0,0057** **RR = 1,45 [1,128; 1,870] p = 0,0038** RR = 1,01 [0,839; 1,219] p = 0,9051	**1,44-mal bzw. 1,45-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Verbesserung bei der Verhinderung der Rollenfunktion unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3 zu erreichen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
	Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte 30 (36) vs. 53 (62) vs. 52 (57) [Responder (%)] **RR = 1,71 [1,225; 2,374] p = 0,0016** **RR = 1,56 [1,116; 2,191] p = 0,0094** RR = 0,92 [0,718; 1,172] p = 0,4887	**1,71-mal bzw. 1,56-mal höhere Chance, eine klinisch relevante Verbesserung bei der Verhinderung alltäglicher Aktivitäten unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo + BSC in Monat 3 zu erreichen.** Fremanezumab-Dosierungen nicht klinisch relevant unterschiedlich.
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte[25] (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3*: ≥ 8,0 Punkte 34 (41) vs. 46 (53) vs. 45 (49) [Responder (%)] RR = 1,31 [0,944; 1,807] p = 0,1075 RR = 1,19 [0,857; 1,664] p = 0,2953 RR = 0,91 [0,686; 1,219] p = 0,5416	Es zeigte sich kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf eine klinisch relevante Verbesserung emotionaler Effekte in Monat 3 zwischen Placebo + BSC und Fremanezumab.
	Veränderung in Monat 3: ≥ 10,6 Punkte 34 (41) vs. 46 (53) vs. 45 (49) [Responder (%)] RR = 1,31 [0,944; 1,807] p = 0,1075 RR = 1,19 [0,857; 1,664] p = 0,2953 RR = 0,91 [0,686; 1,219] p = 0,5416	

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

Dimension **Endpunkt**	**mITTc** **P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)** ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** ***vj. vs. P + BSC*** ***mtl. vs. P + BSC*** ***vj. vs. mtl.*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
Sicherheit: Nebenwirkungen (Safety Population)		
UEs	41 (49) vs. 44 (51) vs. 41 (45) [n (%)] RR = 1,04 [0,767; 1,398] p = 0,8186 RR = 0,90 [0,658; 1,236] p = 0,5221 RR = 0,87 [0,640; 1,185] p = 0,3789	Kein Behandlungsunterschied
UEs von besonderem Interesse	1 (1) vs. 1 (1) vs. 1 (1) [n (%)] RR = 0,97 [0,061; 15,178] p = 0,9799 RR = 0,90 [0,057; 14,196] p = 0,9416 RR = 0,93 [0,059; 14,713] p = 0,9617	Kein Behandlungsunterschied
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	1 (1) vs. 1 (1) vs. 1 (1) [n (%)] RR = 0,97 [0,061; 15,178] p = 0,9799 RR = 0,90 [0,057; 14,196] p = 0,9416 RR = 0,93 [0,059; 14,713] p = 0,9617	Kein Behandlungsunterschied
SUEs	3 (4) vs. 2 (2) vs. 1 (1) [n (%)] RR = 0,64 [0,110; 3,753] p = 0,6241 RR = 0,30 [0,032; 2,835] p = 0,2939 RR = 0,47 [0,043; 5,062] p = 0,5315	Kein Behandlungsunterschied

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

BSC = Best-Supportive-Care, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, KI = Konfidenzintervall; MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment; mITTc = modified intention-to-treat Population c, MMD = monatliche Migränetage; MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life; mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTc-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, RR = Relatives Risiko, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala; vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

Dimension **Endpunkt**	**mITTc** **P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92)** ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** ***vj. vs. P + BSC*** ***mtl. vs. P + BSC*** ***vj. vs. mtl.*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**

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

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

4.3.1.3.3.3 Zusammenfassung der TEV48125-CNS-30051-Studie

Die TEV48125-CNS-30051-Studie war eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fremanezumab in einer monatlichen (Dosierung in Monat 1/2/3:CM: 675 (nur bei rollover von Placebo oder neuen Patienten)/225/225 mg s.c., EM: 225/225/225 mg s.c.) gegenüber einer vierteljährlichen Dosierung (CM und EM: 675/Placebo/Placebo) von Fremanezumab. Patienten, die in den Zulassungsstudien HALO (CM) und HALO (EM) in die Fremanezumab-Behandlungsgruppen randomisiert wurden, erhielten weiterhin Fremanezumab. Patienten, die in die jeweiligen Placebo-Behandlungsgruppen randomisiert wurden, erhielten oben genannte Fremanezumab-Behandlungen.

Etwa 300 Patienten (von denen bei etwa der Hälfte die Diagnose CM und der anderen Hälfte die Diagnose EM vorlag) hatten nicht an den pivotalen Wirksamkeitsstudien HALO (CM) und HALO (EM) teilgenommen und kamen mit einer 28-tägigen Run-in-Phase neu in die Studie TEV48125-CNS-30051.

Die noch laufende Studie besteht aus einer 28-tägigen Run-in-Phase (nur für die Gruppe der neuen Patienten) und einer anschließenden 12-monatigen doppelblinden Behandlungsphase und einem Follow-up von 7,5 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme mit monatlicher Dosierung oder vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab randomisiert.

Die gesamte geplante Studiendauer beträgt pro Studienteilnehmer 19 Monate. Die Studie wird an 134 Zentren in neun Ländern durchgeführt.

Die vorgelegte Analyse zeigt die Ergebnisse von insgesamt 1110 Patienten mit CM und 780 Patienten mit EM:

- Monatliche Dosierung von 225 mg s.c. Fremanezumab (CM: 559 Patienten, EM: 386 Patienten)
    - neu hinzugekommene Patienten und Patienten aus pivotalen Studien (rollover) aus Placeboarm: CM (251 Patienten), EM (168 Patienten)
    - Patienten aus pivotalen Studien (rollover) aus aktiven Behandlungsarmen: CM (308 Patienten), EM (218 Patienten)
- Vierteljährliche Dosierung von 675 mg Fremanezumab (CM: 551 Patienten, EM: 394 Patienten)
    - neu hinzugekommene Patienten und Patienten aus pivotalen Studien (rollover) aus Placeboarm: CM (244 Patienten), EM (176 Patienten)
    - Patienten aus pivotalen Studien (rollover) aus aktiven Behandlungsarmen: CM (307 Patienten), EM (218 Patienten)

Die deskriptiven Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über 14 Endpunkte:

1. MMD
2. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MMD
3. Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
4. Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
5. MHD
6. Klinisch relevante Reduktion um mindestens 50 % der MHD
7. Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat
8. Auftreten von Begleitsymptomen wie Übelkeit oder Erbrechen
9. Auftreten von Begleitsymptomen wie Photophobie oder Phonophobie
10. MAHMD
11. HIT-6
12. MIDAS
13. VAS des EQ-5D-5L
14. WPAI

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Beurteilung der Lebensqualität erfolgte über den krankheitsspezifischen Fragebogen MSQoL.

Sicherheit

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UEs, UEs von besonderem Interesse, Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie SUEs.

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von monatlicher und vierteljährlicher Dosierung von Fremanezumab gegenüber Placebo bei Patienten mit CM oder EM erfolgt in Tabelle 4-904.

Tabelle 4-904: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der Studie TEV48125-CNS-30051

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
Mortalität							
Überlebensrate	Es verstarb kein Patient.			Es verstarb kein Patient.			Es verstarb kein Patient.
Morbidität							
Veränderung der durchschnittlichen **monatlichen Migränetage (MMD)**	-7,8 (6,98) -7,6 (6,88)	-8,2 (6,08) -7,0 (6,55)	-8,1 (6,50) -7,2 (6,70)	-4,5 (4,21) -5,5 (3,68)	-5,5 (3,99) -5,0 (3,78)	-5,1 (4,10) -5,2 (3,74)	Es zeigte sich eine Verringerung der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 % (klinisch relevant)	106 (54) 102 (52)	141 (59) 127 (54)	247 (57) 229 (53)	72 (58) 95 (68)	131 (75) 111 (64)	203 (68) 206 (66)	Die Mehrheit der Patienten zeigte eine Reduktion um ≥ 50 % der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	-7,7 (6,79)	-7,9 (6,00)	-7,8 (6,36)	-4,4 (4,25)	-5,0 (3,91)	-4,8 (4,06)	Es zeigte sich eine Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
	-7,2 (6,50)	-7,1 (6,90)	-7,2 (6,71)	-5,1 (3,66)	-4,8 (3,74)	-4,9 (3,70)	Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	-60,4 (75,73)	-66,9 (72,74)	-64,0 (74,09)	-32,9 (37,08)	-39,0 (30,90)	-36,4 (33,69)	Es zeigte sich eine Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-57,0 (64,38)	-55,7 (70,87)	-56,3 (67,89)	-36,8 (27,74)	-30,4 (28,91)	-33,3 (28,53)	
Veränderung der **MHD**	-6,7 (6,14)	-7,0 (5,35)	-6,8 (5,72)	-4,0 (3,85)	-4,4 (3,51)	-4,2 (3,65)	Es zeigte sich eine Verringerung der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-6,7 (5,87)	-6,1 (5,85)	-6,4 (5,86)	-4,5 (3,46)	-4,3 (3,43)	-4,4 (3,44)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	-32,4 (50,74)	-36,9 (39,23)	-34,9 (44,82)	-21,7 (28,79)	-22,8 (22,53)	-22,4 (25,29)	Es zeigte sich eine Verringerung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-37,3 (49,37)	-33,5 (41,64)	-35,2 (45,33)	-24,1 (24,98)	-20,2 (24,00)	-22,0 (24,48)	
Anteil der Patienten mit **≥ 50 % Reduktion der MHD**	109 (56)	147 (62)	256 (59)	72 (58)	126 (72)	198 (66)	Es bestand eine klinisch relevante Reduktion um ≥ 50 % der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	106 (54)	126 (54)	232 (54)	93 (67)	119 (68)	212 (68)	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen**	-4,9 (5,77)	-4,7 (5,89)	-4,8 (5,83)	-2,4 (3,72)	-2,7 (3,55)	-2,6 (3,62)	Es zeigte sich eine Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-4,7 (5,8)	-4,0 (5,95)	-4,3 (5,89)	-3,0 (3,20)	-2,7 (4,23)	-2,8 (3,80)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie**	-5,7 (7,11)	-5,9 (6,01)	-5,8 (6,52)	-3,5 (4,18)	-3,3 (3,97)	-3,4 (4,05)	Es zeigte sich eine Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-5,3 (6,37)	-4,4 (6,29)	-4,8 (6,33)	-3,5 (3,78)	-3,4 (3,91)	-3,5 (3,85)	
Veränderung der **MAHMD**	-5,6 (6,49)	-6,8 (5,66)	-6,2 (6,07)	-3,8 (4,14)	-4,7 (4,23)	-4,4 (4,21)	Es zeigte sich eine Verringerung der Tage mit Einnahme von Akutmedikation unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-6,3 (6,79)	-5,7 (6,48)	-6,0 (6,62)	-4,8 (3,66)	-4,4 (3,73)	-4,6 (3,70)	
HIT-6	-7,2 (7,86)	-8,4 (7,95)	-7,8 (7,93)	Nicht erhoben			Es zeigte sich eine Verringerung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM.
	-6,6 (7,25)	-7,5 (7,77)	-7,1 (7,55)				

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
MIDAS (Gesamtscore)	Nicht erhoben			-27,2 (28,72)	-26,1 (31,76)	-26,5 (30,48)	Es zeigte sich eine Verringerung der kopfschmerzbedingten Behinderung unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei EM.
				-23,5 (26,23)	-29,8 (31,36)	-27,1 (29,35)	
MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	Nicht erhoben			I: 8 (5);55 (47) II: 9 (6);19 (16) III: 24 (15);26 (22) IV: 121 (75);19 (16)	I: 20 (9);109 (64) II: 19 (9);20 (12) III: 34 (16);23 (14) IV: 140 (66);18 (11)	I: 28 (7);164 (57) II: 28 (7);39 (14) III: 58 (15);49 (17) IV: 261 (70);37 (13)	Es zeigte sich eine Verbesserung des Schweregrades der kopfschmerzbedingten Behinderung unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei EM.
				I: 15 (9);77 (56) II: 12 (7); 22 (16) III: 30 (17);14 (10) IV: 116 (67); 24 (18)	I: 9 (4); 82 (50) II: 20 (9); 35 (21) III: 37 (17);22 (13) IV: 147 (69);25 (15)	I: 24 (6); 159 (63) II: 32 (8);57 (16) III: 67 (17);36 (12) IV: 263 (68); 49 (16)	
VAS des EQ-5D-5L	4,2 (20,10)	7,0 (18,27)	5,8 (19,15)	5,1 (16,40)	4,5 (16,48)	4,7 (16,43)	Es zeigte sich eine Verbesserung des gesundheitlichen Zustandes unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	3,8 (19,81)	7,0 (19,53)	5,6 (19,70)	4,4 (16,76)	6,3 (16,36)	5,5 (16,54)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
WPAI (Absentismus)	-2,8 (16,41)	-3,8 (20,84)	-3,4 (19,00)	-1,6 (18,43)	-3,6 (15,33)	-2,7 (16,77)	Es zeigte sich eine geringere Abwesenheit bei der Arbeit unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-0,6 (23,60)	-3,0 (17,67)	-1,9 (20,58)	-1,6 (18,67)	-4,8 (19,40)	-3,4 (19,13)	
WPAI (Präsentismus)	-14,9 (26,97)	-15,6 (25,73)	-15,3 (26,24)	-14,0 (28,65)	-14,9 (27,51)	-14,5 (27,97)	Es zeigte sich eine geringere Einschränkung bei der Arbeit unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-11,9 (28,91)	-16,7 (28,07)	-14,6 (28,51)	-17,6 (29,64)	-18,1 (28,56)	-17,9 (28,97)	
WPAI (Gesamteinschränkung)	-16,3 (29,24)	-17,3 (27,46)	-16,8 (28,22)	-16,6 (30,48)	-16,2 (29,66)	-16,4 (29,97)	Es zeigte sich eine geringere Gesamteinschränkung der Arbeit unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-12,0 (31,08)	-17,9 (28,73)	-15,2 (29,91)	-19,3 (32,16)	-20,5 (30,16)	-20,0 (30,97)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung)	-15,3 (31,50)	-19,0 (28,29)	-17,3 (29,80)	-17,5 (28,75)	-15,2 (27,12)	-16,2 (27,82)	Es zeigte sich eine geringere Aktivitätseinschränkung unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	-13,2 (28,52)	-18,0 (30,04)	-15,9 (29,44)	-19,6 (28,42)	-16,5 (28,87)	-17,9 (28,67)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	22,4 (23,36)	25,5 (22,89)	24,1 (23,13)	23,1 (21,16)	26,2 (19,65)	24,9 (20,34)	Es zeigte sich eine geringere Einschränkung täglicher Aktivitäten unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	20,5 (24,11)	24,9 (23,92)	22,9 (24,08)	23,6 (21,85)	26,1 (19,20)	25,0 (20,41)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	15,9 (21,39)	18,9 (23,25)	17,5 (22,47)	17,8 (19,55)	19,4 (18,04)	18,7 (18,69)	Es zeigte sich eine geringere Verhinderung täglicher Aktivitäten unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	14,4 (22,66)	17,5 (20,89)	16,1 (21,74)	17,7 (19,74)	19,6 (16,75)	18,8 (18,13)	
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	21,6 (26,34)	25,9 (26,40)	24,0 (26,44)	23,3 (26,39)	25,7 (23,73)	24,7 (24,90)	Es zeigte sich eine Verbesserung der emotionalen Funktion unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	21,1 (26,25)	23,9 (25,39)	22,6 (25,79)	25,4 (25,07)	24,6 (23,75)	24,9 (24,31)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
Sicherheit: Nebenwirkungen (Safety Population)							
UEs	227 (91)	272 (88)	499 (89)	138 (82)	185 (85)	323 (84)	Vergleichbare Anzahl an Patienten mit UE unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM ab.
	209 (86)	247 (80)	456 (83)	153 (87)	176 (81)	329 (84)	
UEs von besonderem Interesse	9 (4)	6 (2)	15 (3)	11 (7)	4 (2)	15 (4)	Vergleichbare Anzahl an Patienten mit UE von besonderem Interesse unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM ab.
	7 (3)	8 (3)	15 (3)	7 (4)	6 (3)	13 (3)	

Dimension **Endpunkt**	**CM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**EM** ***Veränderung in Monat 12*** MW (SD) (kontinuierliche Variablen) n (%) (Responder, dichotome Variablen)			**Gesamtergebnis**
	Neu/Placebo Rollover	*Rollover aktiv*	*Total*	*Neu/Placebo Rollover*	*Rollover aktiv*	*Total*	
	mtl. *N = 249*	***mtl.*** *N = 305*	***mtl.*** *N = 554*	***mtl.*** *N = 167*	***mtl.*** *N = 215*	***mtl.*** *N = 382*	
	vj. *N = 243*	***vj.*** *N = 306*	***vj.*** *N = 549*	***vj.*** *N = 176*	***vj.*** *N = 217*	***vj.*** *N = 393*	
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	10 (4)	9 (3)	19 (3)	9 (5)	9 (4)	18 (5)	Vergleichbare Anzahl an Patienten bricht Therapie aufgrund eines UEs unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM ab.
	11 (5)	8 (3)	19 (3)	10 (6)	10 (5)	20 (5)	
SUEs	18 (7)	16 (5)	34 (6)	8 (5)	12 (6)	20 (5)	Vergleichbare Anzahl an Patienten mit SUEs unter Fremanezumab in beiden Dosierungen bei CM und EM.
	21 (9)	13 (4)	34 (6)	13 (7)	7 (3)	20 (5)	

CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, FAS = Full Analysis Population [Patienten der Safety-Population mit mindesten 10 Tagen Wirksamkeitsbewertung (Tagebuch) nach der 1. Injektion], HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, MAHMD = monthly acute headache medication days, MIDAS = Migraine Disability Assessment Score, MMD = monthly migraine days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der FAS-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = visuelle Analogskala, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [23]

Subgruppenanalysen

Es wurden drei Merkmale auf Effektmodifikationen a priori definiert und untersucht: Begleitmedikation zu Baseline, Einnahme von Topiramat als Migräneprophylaxe in der Vergangenheit, Einnahme von Clostridium botulinum Toxin Typ A als Migräneprophylaxe in der Vergangenheit.

Es werden in Tabelle 4-905 nur die Subgruppenmerkmale der gesamten Subgruppenpopulation zusammenfassend dargestellt. Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich unter Abschnitt 4.3.1.3.2.61.

Tabelle 4-905: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „MMD“ der Studie TEV48125-CNS-30051

Veränderung der MMD in Monat 12 – Subgruppen		
TEV48125-CNS-30051	**CM**	**EM**
	mtl.	**mtl.**
	vj.	**vj.**
	MW (SD)	
mit Begleitmedikation	-6,8 (6,79)	-4,8 (4,63)
	-6,9 (5,79)	-4,2 (3,94)
ohne Begleitmedikation	-8,5 (6,36)	-5,2 (3,91)
	-7,4 (6,96)	-5,5 (3,63)
Vorheriger Einnahme von Topiramat	-7,2 (6,42)	-5,3 (3,95)
	-6,7 (6,79)	-4,9 (3,72)
Vorheriger Einnahme von Clostridium botulinum Toxin Typ A	-6,1 (6,80)	-4,5 (3,78)
	-5,8 (6,18)	-5,7 (3,74)

CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, MMD = monthly migraine days, mtl. = montaliche Dosierung Fremanezumab, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Tabelle 4-906: Zusammenfassung der Ergebnisse für den Endpunkt „MMD“ der Studie TEV48125-CNS-30051

Veränderung der MMD in Monat 12 – gesamte FAS-Population		
TEV48125-CNS-30051	**CM**	**EM**
	mtl.	**mtl.**
	vj.	**vj.**
	MW (SD)	
	-8,1 (6,50)	-5,1 (4,10)
	-7,2 (6,70)	-5,2 (3,74)

CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, MMD = monthly migraine days, mtl. = montaliche Dosierung Fremanezumab, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab

Quelle: Studienbericht [23]

Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse bei der Betrachtung von Patienten mit oder ohne Begleitmedikation, Patienten mit vorherigem Topiramat-Gebrauch und Patienten mit vorherigem Clostridium botulinum Toxin Typ A-Gebrauch und der gesamten FAS-Population (Tabelle 4-905 und Tabelle 4-906).

4.3.1.3.3.4 Zusammenfassung der LBR-101-021-Studie

Die LBR-101-021-Studie war eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-2b-Studie. Es wurde ebenfalls auf Gleichheit von Fremanezumab in zwei verschiedenen Dosierungen (Dosierung in Monat 1/2/3, niedrig: 675/225/225 mg s.c., hoch: 900/900/900 mg s.c.) gegenüber Placebo (Placebo/Placebo/Placebo) getestet. Patienten mit CM wurden in die Studie eingeschlossen. Den Patienten war es erlaubt, während der Studie bis zu zwei Medikamente zur Migräneprophylaxe weiter einzunehmen, sofern diese für zwei Monate vor Beginn der Run-in-Phase stabil dosiert waren. Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und einer anschließenden 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase. Der Follow-up betrug 28 Tage. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme mit niedriger Dosierung 675/225/225 mg s.c., hoher Dosierung von 900/900/900 mg s.c. oder Placebo randomisiert.

Die gesamte geplante Studiendauer betrug pro Studienteilnehmer 16 Wochen. Die Studie wurde an 60 Zentren in den USA durchgeführt.

Die vorgelegte Analyse zeigt die Ergebnisse von 88 Patienten in der 675/225/225 mg s.c.-Dosierung Fremanezumab, 87 Patienten in der 900/900/900 mg s.c.-Dosierung Fremanezumab und 89 Patienten in der Placebo-Gruppe (entspricht definierter ITT der Studie). Die Ergebnisse werden für die drei patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit unterstützend dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über sechs Endpunkte:

1. MMD
2. MHD
3. Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
4. Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat
5. MAHMD
6. MIDAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Beurteilung der Lebensqualität erfolgte nicht.

Sicherheit

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie SUEs.

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von niedriger und hoher Dosierung von Fremanezumab gegenüber Placebo bei Patienten mit CM erfolgt in Tabelle 4-907. Signifikante Ergebnisse sind im Folgenden **fett** hervorgehoben.

Tabelle 4-907: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der LBR-101-021-Studie

Dimension **Endpunkt**	**ITT*** P (N = 89) vs. niedrig (N = 87) vs. hoch (N = 85) ***Veränderung in Monat 3*** *niedrig (675/225/225 mg) vs. P* *hoch (900/900/900 mg s.c.) vs. P* *hoch vs. niedrig* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Ergebnis**
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb kein Patient	
Morbidität		
Veränderung der durchschnittlichen **MMD**	-5,07 (0,755) vs. -6,80 (0,774) vs. -7,08 (0,773) [LS MW (SE)] LS MD = -1,72 [-3,65; 0,21] p = 0,0801 **LS MD = -2,00 [-3,93; -0,08] p = 0,0414** LS MD = -0,28 [-2,23; 1,67] p = 0,7776	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der MMD unter hoher Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der **MHD**	-4,20 (0,670) vs. -6,04 (0,687) vs. -6,16 (0,686) [LS MW (SE)] **LS MD = -1,84 [-3,54; -0,14] p = 0,0345** **LS MD = -1,96 [-3,66; -0,26] p = 0,0237** LS MD = -0,12 [-1,84; 1,59] p = 0,8875	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen**	-37,10 (8,421) vs. -59,84 (8,618) vs. -67,51 (8,609) [LS MW (SE)] **LS MD = -22,74 [-44,28; -1,21] p = 0,0386** **LS MD = -30,41 [-51,88; -8,95] p = 0,0057** LS MD = -7,67 [-29,34; 14,01] p = 0,4865	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**ITT*** P (N = 89) vs. niedrig (N = 87) vs. hoch (N = 85) ***Veränderung in Monat 3*** *niedrig (675/225/225 mg) vs. P* *hoch (900/900/900 mg s.c.) vs. P* *hoch vs. niedrig* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Ergebnis**
jeglicher Schwere		
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	-20,85 (6,171) vs. -34,41 (6,335) vs. -32,10 (6,313) [LS MW (SE)] LS MD = -13,56 [-29,30; 2,19] p = 0,0912 LS MD = -11,25 [-26,93; 4,44] p = 0,1591 LS MD = 2,31 [-13,57; 18,19] p = 0,7747	Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied in Bezug auf die Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo in Monat 3. Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der **MAHMD**	-4,43 (0,715) vs. -6,58 (0,734) vs. -6,47 (0,734) [LS MW (SE)] **LS MD = -2,15 [-3,97; -0,34] p = 0,0201** **LS MD = -2,04 [-3,85; -0,23] p = 0,0272** LS MD = 0,11 [-1,71; 1,94] p = 0,9017	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit Einnahme von Akutmedikation unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo im Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
MIDAS (Gesamtscore)	-20,48 (6,140) vs. -19,31 (6,347) vs. -16,72 (6,345) [LS MW (SE)] LS MD = 1,17 [-14,22; 16,55] p = 0,8813 LS MD = 3,76 [-11,43; 18,94] p = 0,626 LS MD = 2,59 [-13,05; 18,24] p = 0,7443	Es zeigte sich keine Verringerung der kopfschmerzbedingten Behinderung in Monat 3 unter Fremanezumab im Vergleich zu Placebo. Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**ITT*** P (N = 89) vs. niedrig (N = 87) vs. hoch (N = 85) ***Veränderung in Monat 3*** *niedrig (675/225/225 mg) vs. P* *hoch (900/900/900 mg s.c.) vs. P* *hoch vs. niedrig* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Ergebnis**
Sicherheit: Nebenwirkungen (Safety-Population)		
UEs	36 (40) vs. 47 (53) vs. 41 (48) [n (%)]	Bei 40 %, 53 % und 48 % der Patienten traten unter Placebo, 675/225/225 mg und 900/900/900 mg Fremanezumab mindestens ein UE auf.
Therapie-abbrüche aufgrund von UEs	1 (1) vs. 4 (5) vs. 3 (3) [n (%)]	Bei 1 %, 5 % und 3 % der Patienten traten unter Placebo, 675/225/225 mg und 900/900/900 mg Fremanezumab ein UE auf, welches zu einem Therapieabbruch führte.
SUEs	1 (1) vs. 1 (1) vs. 2 (2) [n (%)]	Bei 1 %, 1 % und 2 % der Patienten trat unter Placebo, 675/225/225 mg und 900/900/900 mg Fremanezumab mindestens ein SUE auf.

* Die intention-to-treat-Population (ITT) umfasst alle randomisierten Probanden, die mindestens eine Dosis des Studienarzneimittels erhalten und Daten zu mindestens einer Endpunktmessung (Stunden bei Kopfschmerzen) haben.

ITT = intention-to-treat, LS = least square, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment Score, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, KI = Konfidenzintervall, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, P = Placebo, SE = Standardfehler, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Statistische Verfahren umfassen MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [24]

4.3.1.3.3.5 Zusammenfassung der LBR-101-022-Studie

Die LBR-101-022-Studie war eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-2b-Studie. Es wurde ebenfalls auf Gleichheit von Fremanezumab in zwei verschiedenen Dosierungen (Dosierung in Monat 1/2/3, niedrig: 225/225/225 mg s.c., hoch: 675/675/675 mg) gegenüber Placebo (Placebo/Placebo/Placebo) getestet. Patienten mit hochfrequenter episodischer Migräne [High Frequency EM (HFEM)] wurden in die Studie eingeschlossen. Den Patienten war es erlaubt, während der Studie bis zu zwei Medikamente zur Migräneprophylaxe weiter einzunehmen, sofern diese für zwei Monate vor Beginn der Run-in-Phase stabil dosiert waren. Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase und einer anschließenden 3-monatigen doppelblinden Behandlungsphase. Der Follow-up betrug 28 Tage. Die Patienten wurden zunächst in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme mit hoher Dosierung von 675/675/675 mg und Placebo randomisiert. War die Patientenzahl von ca. 90 Patienten im 675/675/675 mg-Arm und ca. 90 Patienten im Placeboarm erreicht, erfolgte eine Randomisierung, im Verhältnis 9:1, in die niedrige Dosierung von 225/225/225 mg s.c. (n = 90) und Placebo (n = 10).

Die gesamte geplante Studiendauer betrug pro Studienteilnehmer 16 Wochen. Die Studie wurde an 60 Zentren in den USA durchgeführt.

Die vorgelegte Analyse zeigt die Ergebnisse von 97 Patienten in der 675/675/675 mg-Dosierung Fremanezumab, 96 Patienten in der 225/225/225 mg-Dosierung Fremanezumab und 104 Patienten in der Placebo-Gruppe (entspricht definierter ITT der Studie). Die Ergebnisse werden für die drei patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über neun Endpunkte:

1. MMD
2. Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
3. MHD
4. Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen pro Monat
5. Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat
6. Auftreten von Begleitsymptomen wie Übelkeit oder Erbrechen
7. Auftreten von Begleitsymptomen wie Photophobie oder Phonophobie
8. MAHMD

9. MIDAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Beurteilung der Lebensqualität erfolgte nicht.

Sicherheit

Eine Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie SUEs.

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von niedriger und hoher Dosierung von Fremanezumab gegenüber Placebo bei Patienten mit HFEM erfolgt in Tabelle 4-908. Signifikante Ergebnisse sind im Folgenden **fett** hervorgehoben.

Tabelle 4-908: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der LBR-101-022-Studie

Dimension **Endpunkt**	**ITT*** P (N = 104) vs. niedrig (N = 95) vs. hoch (N = 96) ***Veränderung in Monat 3*** *niedrig (225/225/225 mg) vs. P* *hoch (675/675/675 mg) vs. P* *hoch vs. niedrig* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Ergebnis**
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb kein Patient	
Morbidität		
Veränderung der durchschnittlichen **MMD**	-3,46 (0,530) vs. -6,27 (0,553) vs. -6,09 (0,533) [LS MW (SE)] **LS MD = -2,81 [-4,07; -1,55] p < 0,0001** **LS MD = -2,64 [-3,90; -1,38] p < 0,0001** LS MD = 0,17 [-1,13; 1,47] p = 0,7937	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der **MHD**	-3,52 (0,455) vs. -5,36 (0,474) vs. -5,48 (0,456) [LS MW (SE)] **LS MD = -1,84 [-2,91; -0,78] p = 0,0008** **LS MD = -1,97 [-3,04; -0,90] p = 0,0003** LS MD = -0,12 [-1,22; 0,97] p = 0,8238	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	-23,15 (5,317) vs. -45,32 (5,542) vs. -44,97 (5,343) [LS MW (SE)] **LS MD = -22,18 [-34,91; -9,44] p = 0,0007** **LS MD = -21,82 [-34,54; -9,10] p = 0,0008** LS MD = 0,36 [-12,70; 13,42] p = 0,9569	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**ITT*** P (N = 104) vs. niedrig (N = 95) vs. hoch (N = 96) ***Veränderung in Monat 3*** *niedrig (225/225/225 mg) vs. P* *hoch (675/675/675 mg) vs. P* *hoch vs. niedrig* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Ergebnis**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	-15,40 (3,468) vs. -28,04 (3,630) vs. -26,20 (3,487) [LS MW (SE)] **LS MD = 12,65 [-20,95; -4,34] p = 0,003** **LS MD = -10,80 [-19,09; -2,52] p = 0,0108** LS MD = 1,84 [-6,67; 10,35] p = 0,6703	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo in Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der Tage mit **Übelkeit oder Erbrechen**	-2,42 (0,375) vs. -3,90 (0,372) vs. -3,20 (0,358) [LS MW (SE)] **LS MD = -1,47 [-2,32; -0,63] p = 0,0007** LS MD = -0,78 [-1,63; 0,06] p = 0,0696 LS MD = 0,69 [-0,18; 1,56] p =0,1184	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen unter einer niedrigen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo im Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der Tage mit **Photo- oder Phonophobie**	-2,78 (0,455) vs. -4,21 (0,475) vs. -4,00 (0,457) [LS MW (SE)] **LS MD = -1,43 [-2,51; -0,35] p = 0,0097** **LS MD = -1,22 [-2,30; -0,14] p = 0,027** LS MD = 0,21 [-0,90; 1,32] p = 0,7122	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo im Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
Veränderung der **MAHMD**	-3,10 (0,455) vs. -4,86 (0,477) vs. -4,80 (0,460) [LS MW (SE)] **LS MD = -1,76 [-2,86; -0,66] p = 0,0018** **LS MD = -1,70 [-2,80; -0,60] p = 0,0026** LS MD = 0,06 [-1,07; 1,20] p = 0,9125	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der Tage mit Einnahme von Akutmedikation Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo im Monat 3.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.
MIDAS (Gesamtscore)	-9,73 (5,459) vs. -24,23 (5,598) vs. -24,93 (5,493) [LS MW (SE)] **LS MD = -14,50 [-26,79; -2,20] p = 0,021** **LS MD = -15,20 [-27,62; -2,78] p = 0,0166** LS MD = -0,70 [-13,30; 11,90] p = 0,9128	**Es zeigte sich eine signifikante Verringerung der kopfschmerzbedingten Behinderung in Monat 3 unter Fremanezumab in beiden Dosierungen im Vergleich zu Placebo.** Fremanezumab-Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich.

Dimension **Endpunkt**	**ITT*** P (N = 104) vs. niedrig (N = 95) vs. hoch (N = 96) ***Veränderung in Monat 3*** *niedrig (225/225/225 mg) vs. P* *hoch (675/675/675 mg) vs. P* *hoch vs. niedrig* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	**Ergebnis**
Sicherheit: Nebenwirkungen [Safety-Population: P (N = 104) vs. niedrig (N = 96) vs. hoch (N = 96)]		
UEs	58 (56) vs. 44 (46) vs. 57 (59) [n (%)]	Bei 56 %, 46 % und 57 % der Patienten trat unter Placebo, 225/225/225 mg und 675/675/675 mg Fremanezumab mindestens ein UE auf.
Therapie-abbrüche aufgrund von UEs	0 (0) vs. 4 (4) vs. 2 (2) [n (%)]	Bei keinem Patienten, bei 4 % und 2 % der Patienten traten unter Placebo, 225/225/225 mg und 675/675/675 mg Fremanezumab ein UE auf, welches zu einem Therapieabbruch führte.
SUEs	0 (0) vs. 2 (2) vs. 2 (2) [n (%)]	Bei keinem Patienten, bei 2 % und 2 % der Patienten trat unter Placebo, 225/225/225 mg und 675/675/675 mg Fremanezumab mindestens ein SUE auf.

* Die intention-to-treat-Population (ITT) umfasst alle randomisierten Probanden, die mindestens eine Dosis des Studienarzneimittels erhalten und Daten zu mindestens einer Endpunktmessung (Stunden bei Kopfschmerzen) haben.

ITT = intention-to-treat, LS = least square, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, MIDAS = Migraine Disability Assessment Score, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, KI = Konfidenzintervall, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, P = Placebo, SE = Standardfehler, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Statistische Verfahren umfassen MMRM.

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [25]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die Patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-909: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-910: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-911: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-912: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-913: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.82.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-914: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-915: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-916: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.82.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem***

zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

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 4-917: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.82.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Nutzenbewertung von Fremanezumab als Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat liegen die Phase-3-Studien HALO (CM), HALO (EM) und FOCUS vor. Es handelt sich um multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-3-Studien, die der Evidenzstufe Ib laut VerfO des G-BA entsprechen. Im vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen der mITTa- und mITTc-Patientenpopulation für Fremanezumab gegenüber Placebo + zVTa bzw. BSC dargelegt. Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf einer umfassenden Analyse aller patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in

Studienregistern bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.3). Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant. Die Aussagesicherheit ist durch klinisch relevante Daten dieser Studie belegt. Im Hinblick auf die Evidenzstufe, die Studienqualität und die Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa bzw. BSC eine hohe Validität und Aussagekraft und sind geeignet den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen abzuleiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3.2 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.

In der Auswertung zeigt sich ein Vorteil für Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa bzw. BSC.

Fragestellung a

Der Zusatznutzen von Fremanezumab basiert auf klinisch relevanten Ergebnissen aus der Dimension „Morbidität“ und „Sicherheit“ mit den Endpunkten: Veränderung der durchschnittlichen MMD, Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 %, Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, Veränderung der MHD, Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD, Veränderung der MAHMD, Verringerung von SUEs.

Für Fremanezumab ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für unbehandelte Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind. Damit zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + zVTa. In Tabelle 4-918 und Tabelle 4-919 sind die Effektschätzer für die einzelnen Endpunkte und die Einschätzung zum Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber Placebo dargestellt.

Fragestellung b

Es werden keine Daten vorgelegt.

Fragestellung c

Der Zusatznutzen von Fremanezumab basiert auf klinisch relevanten Ergebnissen aus der Dimension „Morbidität“ mit den Endpunkten: Veränderung der durchschnittlichen MMD, Anteil der Patienten mit Reduktion der MMD um ≥ 50 %, Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere, Veränderung der MHD, Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD, Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen, Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie, Veränderung der MAHMD, Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation, kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung: Veränderung des HIT-6, HIT-6 Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung), Veränderung im WPAI (Gesamteinschränkung) und WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung). In der Dimension „Lebensqualität“ konnten klinisch relevante Ergebnisse für die Endpunkte: MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion), MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion) und MSQoL Responder Verbesserungen um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion) gezeigt werden.

Für Fremanezumab ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, die auf keine der medikamentösen Therapien (Valproinsäure als last-line Medikation) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen. Damit zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + BSC. In Tabelle 4-920 sind die Effektschätzer für die einzelnen Endpunkte und die Einschätzung zum Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber Placebo dargestellt.

Tabelle 4-918: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa-Patientenpopulation der HALO (CM)-Studie

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb ein Patient.	Kein Zusatznutzen belegbar
Morbidität		
Veränderung der **MMD**	*Veränderung in Monat 3* -3,66 (6,12) vs. -5,48 (6,47) vs. -5,76 (6,47) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,584; 0,019] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,627; -0,025] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,197; 0,111] *Veränderung über 12 Wochen* -3,06 (4,65) vs. -5,28 (5,52) vs. -5,36 (5,71) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,711; -0,107] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,713; -0,109] Hedges' g^1 = -0,01 [-0,168; 0,140]	Kein Zusatznutzen belegbar
Anteil der Patienten mit **Reduktion der MMD um ≥ 50 %**	*Veränderung in Monat 3* 12 (24) vs. 129 (40) vs. 142 (44) [Responder (%)] RR = 1,64 [0,983; 2,723] p = 0,0583	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	RR = 1,78 [1,075; 2,962] p = 0,0252 RR = 1,09 [0,909; 1,308] p = 0,3499 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
	Veränderung über 12 Wochen 7 (14) vs. 110 (34) vs. 121 (37) [Responder (%)] **RR = 2,39 [1,185; 4,827] p = 0,0150** **RR = 2,61 [1,294; 5,249] p = 0,0073** RR = 1,09 [0,886; 1,341] p = 0,4157 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -2,79 (5,67) vs. -5,19 (6,39) vs. -5,56 (6,33) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,38 [-0,682; -0,078] Hedges' g^1 = -0,44 [-0,744; -0,140] Hedges' g^1 = -0,06 [-0,212; 0,096]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -2,80 (4,68) vs. -5,08 (5,52) vs. -5,32 (5,41) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,42 [-0,722; -0,118] Hedges' g^1 = -0,47 [-0,775; -0,170] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,198; 0,110]	
	Veränderung in Monat 3 -15,43 (43,65) vs. -35,24 (61,58) vs. -42,49 (65,44) [MW (SD)]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	Hedges' g[1] = -0,33 [-0,633; -0,030] Hedges' g[1] = -0,43 [-0,730; -0,126] Hedges' g[1] = -0,11 [-0,268; 0,040]	
	Veränderung über 12 Wochen -14,70 (31,88) vs. -35,41 (50,66) vs. -41,41 (53,18) [MW (SD)] Hedges' g[1] = -0,43 [-0,727; -0,123] **Hedges' g[1] = -0,52 [-0,826; -0,221]** Hedges' g[1] = -0,12 [-0,270; 0,039] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
Veränderung der **MHD**	*Veränderung in Monat 3* -2,87 (4,78) vs. -4,73 (5,72) vs. -5,10 (5,51) [MW (SD)] Hedges' g[1] = -0,33 [-0,633; -0,030] Hedges' g[1] = -0,41 [-0,712; -0,109] Hedges' g[1] = -0,07 [-0,220; 0,088] p = 0,4027	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -2,56 (3,88) vs. -4,71 (4,95) vs. -4,91 (4,94) [MW (SD)] Hedges' g[1] = -0,44 [-0,747; -0,142] Hedges' g[1] = -0,49 [-0,789; -0,185] Hedges' g[1] = -0,04 [-0,195; 0,114]	
Anteil der Patienten mit **≥ 50 % Reduktion der MHD**	*Veränderung in Monat 3* 14 (29) vs. 142 (44) vs. 158 (49) [Responder (%)]	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen**

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	RR = 1,54 [0,975; 2,444] p = 0,0641 **RR = 1,70 [1,078; 2,686] p = 0,0225** RR = 1,10 [0,934; 1,302] p = 0,2502 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen 10 (20) vs. 130 (40) vs. 148 (46) [Responder (%)] **RR = 1,98 [1,120; 3,493] p = 0,0187** **RR = 2,23 [1,267; 3,928] p = 0,0054** RR = 1,13 [0,944; 1,348] p = 0,1854 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	*Veränderung in Monat 3* -11,63 (28,69) vs. -22,21 (39,73) vs. -25,86 (45,11) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,27 [-0,576; 0,027] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,629; -0,026] Hedges' g^1 = -0,09 [-0,240; 0,068]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -9,86 (20,98) vs. -23,02 (33,57) vs. -25,98 (35,86) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,710; -0,106] Hedges' g^1 = -0,47 [-0,771; -0,167] Hedges' g^1 = -0,09 [-0,239; 0,069]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen**	*Veränderung in Monat 3* -1,84 (6,06) vs. -3,22 (5,58) vs. -3,27 (5,83) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,545; 0,057] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,544; 0,057] Hedges' g^1 = -0,01 [-0,163; 0,145] *Veränderung über 12 Wochen* -1,56 (4,53) vs. -3,07 (4,80) vs. -3,15 (5,01) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,618; -0,015] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,622; 0,019] Hedges' g^1 = -0,02 [-0,170; 0,138]	Kein Zusatznutzen belegbar
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie**	*Veränderung in Monat 3* -2,33 (4,55) vs. -3,30 (5,73) vs. -4,07 (6,37) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,17 [-0,474; 0,128] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,583; -0,019] Hedges' g^1 = -0,13 [-0,281; 0,027] *Veränderung über 12 Wochen* -1,85 (3,91) vs. -3,40 (5,01) vs. -3,77 (5,49) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,618; -0,015] Hedges' g^1 = -0,36 [-0,662; -0,059] Hedges' g^1 = -0,07 [-0,224; 0,084]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung der **MAHMD**	*Veränderung in Monat 3* -2,22 (7,69) vs. -4,41 (5,56) vs. -5,04 (5,63) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,37 [-0,673; -0,070] Hedges' g^1 = -0,47 [-0,776; -0,172] Hedges' g^1 = -0,11 [-0,267; 0,042]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -1,98 (5,76) vs. -4,40 (4,95) vs. -4,82 (4,90) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,48 [-0,780; -0,175] **Hedges' g^1 = -0,56 [-0,868; -0,262]** Hedges' g^1 = -0,09 [-0,239; 0,069] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation**	*Veränderung in Monat 3* -0,85 (5,77) vs. -2,06 (4,45) vs. -2,06 (3,79) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,26 [-0,561; 0,041] Hedges' g^1 = -0,29 [-0,596; 0,007] Hedges' g^1 = 0,00 [-0,154; 0,154]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -0,75 (4,31) vs. -2,14 (4,10) vs. -2,10 (3,71) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,34 [-0,638; -0,035] Hedges' g^1 = -0,36 [-0,657; -0,054] Hedges' g^1 = 0,01 [-0,144; 0,164]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
HIT-6	*Veränderung in Monat 3* -3,90 (5,46) vs. -5,85 (7,00) vs. -6,08 (7,25) [MW (SD)] Hedges' g[1] = -0,28 [-0,583; 0,020] Hedges' g[1] = -0,31 [-0,610; -0,008] Hedges' g[1] = -0,04 [-0,191; 0,118]	Kein Zusatznutzen belegbar
HIT-6 Responder	*Veränderung in Monat 3* 19 (39) vs. 164 (51) vs. 159 (49) [Responder (%)] RR = 1,33 [0,924; 1,927] p = 0,1241 RR = 1,27 [0,875; 1,830] p = 0,2108 RR = 0,95 [0,813; 1,106] p = 0,5006	
VAS des EQ-5D-5L	*Veränderung in Monat 3* 3,12 (17,33) vs. 4,83 (17,20) vs. 4,90 (18,87) [MW (SD)] Hedges' g[1] = 0,10 [-0,202; 0,400] Hedges' g[1] = 0,10 [-0,205; 0,396] Hedges' g[1] = 0,00 [-0,151; 0,158]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Absentismus)	*Veränderung in Monat 3* -1,81 (14,42) vs. 0,24 (19,98) vs. -1,60 (18,74) [MW (SD)] Hedges' g[1] = 0,11 [-0,223; 0,435] Hedges' g[1] = 0,01 [-0,318; 0,341] Hedges' g[1] = -0,09 [-0,278; 0,089]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
WPAI (Präsentismus)	*Veränderung in Monat 3* -7,56 (21,07) vs. -13,54 (23,90) vs. -10,63 (26,41) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,25 [-0,587; 0,079] Hedges' g^1 = -0,12 [-0,453; 0,214] Hedges' g^1 = 0,12 [-0,069; 0,300]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Gesamteinschränkung)	*Veränderung in Monat 3* -8,23 (22,54) vs. -14,27 (24,09) vs. -11,96 (28,27) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,25 [-0,585; 0,081] Hedges' g^1 = -0,14 [-0,469; 0,198] Hedges' g^1 = 0,09 [-0,097; 0,273]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung)	*Veränderung in Monat 3* -7,55 (25,46) vs. -13,88 (26,28) vs. -11,11 (27,59) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,543; 0,060] Hedges' g^1 = -0,13 [-0,431; 0,171] Hedges' g^1 = 0,10 [-0,052; 0,257]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 12,01 (18,56) vs. 20,10 (21,74) vs. 20,29 (21,67) [MW (SD)] Hedges' g[1] = 0,38 [0,076; 0,680] Hedges' g[1] = 0,39 [0,086; 0,690] Hedges' g[1] = 0,01 [-0,146; 0,163]	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte* 32 (65) vs. 234 (73) vs. 226 (70) [Responder (%)] RR = 1,12 [0,903; 1,388] p = 0,3017 RR = 1,07 [0,860; 1,326] p = 0,5506 RR = 0,95 [0,865; 1,052] p = 0,3438	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 11,22 (18,94) vs. 14,94 (19,32) vs. 14,38 (20,50) [MW (SD)] Hedges' g[1] = 0,19 [-0,108; 0,494] Hedges' g[1] = 0,16 [-0,145; 0,456] Hedges' g[1] = -0,03 [-0,183; 0,126]	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte 36 (73) vs. 220 (68) vs. 219 (67) [Responder (%)] RR = 0,94 [0,779; 1,125] p = 0,4789 RR = 0,92 [0,765; 1,106] p = 0,3755 RR = 0,98 [0,885; 1,093] p = 0,7526	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte 30 (61) vs. 185 (57) vs. 175 (54) [Responder (%)] RR = 0,94 [0,742; 1,202] p = 0,6419 RR = 0,88 [0,691; 1,126] p = 0,3149 RR = 0,93 [0,814; 1,072] p = 0,3318	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3* 17,28 (25,02) vs. 20,12 (24,40) vs. 18,81 (25,92) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,12 [-0,185; 0,417] Hedges' g^1 = 0,06 [-0,241; 0,360] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,206; 0,103]	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte[26] (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 8,0 Punkte* 30 (61) vs. 188 (58) vs. 187 (58) [Responder (%)] RR = 0,96 [0,754; 1,221] p = 0,7372 RR = 0,94 [0,740; 1,200] p = 0,6320 RR = 0,98 [0,862; 1,120] p = 0,7902 *Veränderung in Monat 3: ≥ 10,6 Punkte* 30 (61) vs. 188 (58) vs. 187 (58) [Responder (%)] RR = 0,96 [0,754; 1,221] p = 0,7372 RR = 0,94 [0,740; 1,200] p = 0,6320	Kein Zusatznutzen belegbar

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

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	RR = 0,98 [0,862; 1,120] p = 0,7902	
Sicherheit (Safety-Population)		
UEs	35 (71) vs. 233 (72) vs. 245 (75) [n (%)] RR = 1,01 [0,838; 1,224] p = 0,8934 RR = 1,06 [0,875; 1,273] p = 0,5734 RR = 1,04 [0,950; 1,142] p = 0,3817	Kein Schaden belegbar
UEs von besonderem Interesse	0 (0) vs. 7 (2) vs. 7 (2) [n (%)] RR = 2,30 [0,134; 39,684] p = 0,5659 RR = 2,28 [0,132; 39,319] p = 0,5702 RR = 0,99 [0,352; 2,793] p = 0,9860	Kein Schaden belegbar
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	0 (0) vs. 4 (1) vs. 6 (2) [n (%)] RR = 1,38 [0,076; 25,266] p = 0,8275 RR = 1,98 [0,113; 34,550] p = 0,6405 RR = 1,49 [0,423; 5,217] p = 0,5363	Kein Schaden belegbar
SUEs	2 (4) vs. 2 (1) vs. 4 (1) [n (%)] RR = 0,15 [0,022; 1,056] p = 0,0567 RR = 0,30 [0,057; 1,603] p = 0,1596 RR = 1,98 [0,365; 10,743] p = 0,4278	Kein Schaden belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO CM mITTa** P (N = 49) vs. vj. (N = 322) vs. mtl. (N = 325) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**

[1] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.
[2] Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

CM = chronische Migräne, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, KI = Konfidenzintervall; MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mITTa = modified intention-to-treat Population a, MMD = monatliche Migränetage; MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life; mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, N = Anzahl der Patienten in der mITTa-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, RR = Relatives Risiko, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala; vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie a

Statistische Verfahren umfassen für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für kontinuierliche Variablen basieren auf einem MMRM oder ANCOVA. Patienten mit fehlenden Baselinewerten wurden von den Analysen der kontinuierlichen Variablen ausgeschlossen. Patienten mit fehlenden post-Baselinewerten wurden anhand last-observation-carried-forward (LOCF) fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder in der Analyse gewertet.
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [6]

Tabelle 4-919: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTa-Patientenpopulation der HALO (EM)-Studie

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb ein Patient.	
Morbidität		
Veränderung der **MMD**	*Veränderung in Monat 3* -1,87 (4,04) vs. -4,16 (4,11) vs. -4,32 (3,84) [MW (SD)] **Hedges' g[1] = -0,56 [-0,877; -0,237]** **Hedges' g[1] = -0,63 [-0,953; -0,309]** Hedges' g1 = -0,04 [-0,215; 0,135] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
	Veränderung über 12 Wochen -1,54 (3,18) vs. -3,90 (3,59) vs. -4,06 (3,35) [MW (SD)] **Hedges' g[1] = -0,67 [-0,988; -0,345]** **Hedges' g[1] = -0,76 [-1,080; -0,432]** Hedges' g[1] = -0,05 [-0,221; 0,129] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Anteil der Patienten mit **Reduktion der MMD um ≥ 50 %**	*Veränderung in Monat 3* 11 (24) vs. 132 (52) vs. 143 (57) [Responder (%)] **RR = 2,11 [1,245; 3,574] p = 0,0055** **RR = 2,37 [1,402; 4,002] p = 0,0013** RR = 1,12 [0,957; 1,317] p = 0,1544 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
	Veränderung über 12 Wochen 7 (16) vs. 122 (48) vs. 130 (52) [Responder (%)] **RR = 3,06 [1,532; 6,125] p = 0,0015** **RR = 3,38 [1,695; 6,752] p = 0,0005** RR = 1,10 [0,927; 1,315] p = 0,2649 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -1,32 (3,00) vs. -3,57 (4,13) vs. -3,77 (3,69) [MW (SD)] **Hedges' g[1] = -0,56 [-0,883; -0,243]** **Hedges' g[1] = -0,68 [-1,002; -0,357]** Hedges' g[1] = -0,05 [-0,226; 0,124] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
	Veränderung über 12 Wochen -1,21 (2,69) vs. -3,46 (3,67) vs. -3,57 (3,22) [MW (SD)] **Hedges' g[1] = -0,63 [-0,954; -0,313]**	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Hedges' g^1 = -0,75 [-1,072; -0,425] Hedges' g^1 = -0,03 [-0,207; 0,143] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -10,79 (27,73) vs. -22,54 (42,96) vs. -28,94 (30,22) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,29 [-0,603; 0,032] **Hedges' g^1 = -0,61 [-0,928; -0,285]** Hedges' g^1 = -0,17 [-0,347; 0,004] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen -8,06 (24,30) vs. -20,95 (41,65) vs. -26,90 (27,64) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,643; -0,007] **Hedges' g^1 = -0,69 [-1,015; -0,369]** Hedges' g^1 = -0,17 [-0,343; 0,008] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
Veränderung der **MHD**	*Veränderung in Monat 3* -1,50 (2,96) vs. -3,36 (3,62) vs. -3,28 (3,36) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,53 [-0,845; -0,206]** **Hedges' g^1 = -0,54 [-0,858; -0,217]**	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Hedges' g[1] = 0,02 [-0,152; 0,198] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
	Veränderung über 12 Wochen -1,26 (2,47) vs. -3,30 (3,16) vs. -3,13 (2,91) [MW (SD)] **Hedges' g[1] = -0,66 [-0,984; -0,342]** **Hedges' g[1] = -0,65 [-0,977; -0,333]** Hedges' g[1] = 0,06 [-0,119; 0,231] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Anteil der Patienten mit **≥ 50 % Reduktion der MHD**	*Veränderung in Monat 3* 14 (31) vs. 147 (57) vs. 141 (57) [Responder (%)] **RR = 1,85 [1,180; 2,887] p = 0,0073** **RR = 1,83 [1,172; 2,872] p =0,0079** RR = 0,99 [0,855; 1,156] p = 0,9391 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
	Veränderung über 12 Wochen 8 (18) vs. 133 (52) vs. 132 (53) [Responder (%)] **RR = 2,92 [1,542; 5,538] p = 0,0010** **RR = 3,01 [1,587; 5,695] p = 0,0007** RR = 1,03 [0,872; 1,214] p = 0,7382 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	*Veränderung in Monat 3* -9,81 (20,84) vs. -15,98 (23,77) vs. -18,29 (22,51) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,26 [-0,581; 0,054] Hedges' g^1 = -0,38 [-0,699; -0,061] Hedges' g^1 = -0,10 [-0,275; 0,075] *Veränderung über 12 Wochen* -7,02 (17,43) vs. -15,12 (22,30) vs. -16,75 (20,11) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,37 [-0,691; -0,055] Hedges' g^1 = -0,49 [-0,812; -0,172] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,251; 0,098]	Kein Zusatznutzen belegbar
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen**	*Veränderung in Monat 3* -1,05 (2,88) vs. -2,09 (3,93) vs. -2,37 (3,26) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,27 [-0,591; 0,044] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,730; -0,091] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,252; 0,098] *Veränderung über 12 Wochen* -1,02 (2,25) vs. -2,05 (3,39) vs. -2,21 (2,89) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,634; 0,001] Hedges' g^1 = -0,42 [-0,743; -0,104] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,225; 0,124]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie**	*Veränderung in Monat 3* -1,26 (2,71) vs. -2,80 (3,92) vs. -2,86 (3,66) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,726; -0,089] Hedges' g^1 = -0,45 [-0,772; -0,132] Hedges' g^1 = -0,02 [-0,191; 0,159]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -1,03 (2,38) vs. -2,61 (3,32) vs. -2,61 (3,23) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,49 [-0,812; -0,173] Hedges' g^1 = -0,51 [-0,826; -0,185] Hedges' g^1 = 0,00 [-0,175; 0,175]	
Veränderung der **MAHMD**	*Veränderung in Monat 3* -1,99 (2,62) vs. -3,25 (4,03) vs. -3,37 (3,67) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,644; -0,008] Hedges' g^1 = -0,39 [-0,709; -0,071] Hedges' g^1 = -0,03 [-0,206; 0,144]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -1,87 (2,29) vs. -3,23 (3,41) vs. -3,27 (3,11) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,41 [-0,734; -0,096] Hedges' g^1 = -0,47 [-0,785; -0,146] Hedges' g^1 = -0,01 [-0,187; 0,163]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation**	*Veränderung in Monat 3* -0,48 (1,97) vs. -1,41 (2,92) vs. -1,33 (2,67) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,649; -0,013] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,648; -0,010] Hedges' g^1 = 0,03 [-0,146; 0,203]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -0,67 (1,67) vs. -1,47 (2,50) vs. -1,39 (2,35) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,651; -0,015] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,636; 0,001] Hedges' g^1 = 0,03 [-0,142; 0,208]	
MIDAS (Gesamtscore)	*Veränderung in Monat 3* -18,42 (21,01) vs. -22,33 (31,66) vs. -22,85 (30,26) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,13 [-0,446; 0,189] Hedges' g^1 = -0,15 [-0,470; 0,166] Hedges' g^1 = -0,02 [-0,192; 0,159]	Kein Zusatznutzen belegbar
MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	*Veränderung in Monat 3* -0,73 (1,07) vs. -1,15 (1,23) vs. -1,19 (1,25) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,35 [-0,665; -0,029] Hedges' g^1 = -0,37 [-0,694; -0,056] Hedges' g^1 = -0,03 [-0,208; 0,143]	

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
VAS des EQ-5D-5L	*Veränderung in Monat 3* 5,27 (17,10) vs. 4,03 (15,46) vs. 3,23 (14,61) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,396; 0,238] Hedges' g^1 = -0,14 [-0,453; 0,182] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,228; 0,122]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Absentismus)	*Veränderung in Monat 3* -1,51 (26,34) vs. -3,01 (17,74) vs. -1,91 (13,86) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,425; 0,270] Hedges' g^1 = -0,02 [-0,374; 0,326] Hedges' g^1 = 0,07 [-0,133; 0,271]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Präsentismus)	*Veränderung in Monat 3* -5,00 (28,07) vs. -8,60 (24,34) vs. -10,55 (21,65) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,14 [-0,492; 0,204] Hedges' g^1 = -0,24 [-0,592; 0,109] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,287; 0,119]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Gesamteinschränkung)	*Veränderung in Monat 3* -8,93 (30,87) vs. -10,09 (26,34) vs. 11,41 (23,55) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,390; 0,305] Hedges' g^1 = -0,10 [-0,449; 0,251] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,255; 0,150]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung)	*Veränderung in Monat 3* -7,56 (32,76) vs. -10,39 (26,66) vs. -14,01 (25,89) [MW (SD)] Hedges' g[1] = -0,10 [-0,419; 0,215] Hedges' g[1] = -0,24 [-0,556; 0,080] Hedges' g[1] = -0,14 [-0,313, 0,038]	Kein Zusatznutzen belegbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 16,95 (20,52) vs. 20,92 (18,42) vs. 22,53 (17,65) [MW (SD)] Hedges' g[1] = 0,21 [-0,106; 0,529] Hedges' g[1] = 0,31 [-0,011; 0,626] Hedges' g[1] = 0,09 [-0,086; 0,264]	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte* 29 (64) vs. 191 (75) vs. 198 (80) [Responder (%)] RR = 1,17 [0,929; 1,466] p = 0,1851 RR = 1,24 [0,993; 1,559] p = 0,0581 RR = 1,07 [0,970; 1,171] p = 0,1825	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 14,22 (22,13) vs. 16,26 (16,75) vs. 16,98 (17,12) [MW (SD)] Hedges' g[1] = 0,12 [-0,202; 0,432] Hedges' g[1] = 0,15 [-0,165; 0,471] Hedges' g[1] = 0,04 [-0,133; 0,218]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte* 27 (60) vs. 185 (72) vs. 178 (71) [Responder (%)] RR = 1,21 [0,945; 1,559] p = 0,1287 RR = 1,20 [0,935; 1,544] p = 0,1523 RR = 0,99 [0,888; 1,102] p = 0,8471	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte 24 (53) vs. 154 (60) vs. 161 (65) [Responder (%)] RR = 1,14 [0,850; 1,520] p = 0,3873 RR = 1,22 [0,916; 1,630] p = 0,1723 RR = 1,08 [0,940; 1,230] p = 0,2919	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3* 19,26 (23,06) vs. 20,18 (20,43) vs. 22,62 (22,52) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,04 [-0,273; 0,361] Hedges' g^1 = 0,15 [-0,170; 0,466] Hedges' g^1 = 0,11 [-0,062; 0,289]	Kein Zusatznutzen belegbar
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte[27] (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 8,0 Punkte* 26 (58) vs. 155 (61) vs. 151 (61) [Responder (%)] RR = 1,06 [0,808; 1,381] p = 0,6898 RR = 1,06 [0,809; 1,384] p = 0,6806	Kein Zusatznutzen belegbar

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

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	RR = 1,00 [0,871; 1,152] p = 0,9799	
	Veränderung in Monat 3: ≥ 10,6 Punkte 26 (58) vs. 155 (61) vs. 151 (61) [Responder (%)] RR = 1,06 [0,808; 1,381] p = 0,6898 RR = 1,06 [0,809; 1,384] p = 0,6806 RR = 1,00 [0,871; 1,152] p = 0,9799	
Sicherheit (Safety-Population)		
UEs	29 (64) vs. 179 (70) vs. 168 (68) [n (%)] RR = 1,08 [0,861; 1,368] p = 0,4896 RR = 1,05 [0,832; 1,328] p = 0,6752 RR = 0,97 [0,861; 1,090] p = 0,5976	Kein Schaden belegbar
UEs von besonderem Interesse	0 (0) vs. 1 (0) vs. 4 (2) [n (%)] RR = 0,53 [0,022; 12,861] p = 0,6979 RR = 1,65 [0,090; 30,087] p = 0,7361 RR = 4,13 [0,465; 36,685] p = 0,2032	Kein Schaden belegbar
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	2 (4) vs. 4 (2) vs. 3 (1) [n (%)] RR = 0,35 [0,066; 1,863] p = 0,2192 RR = 0,27 [0,047; 1,583] p = 0,1475 RR = 0,77 [0,175; 3,424] p = 0,7358	Kein Schaden belegbar

Dimension **Endpunkt**	**HALO EM mITTa** P (N = 45) vs. vj. (N = 256) vs. mtl. (N = 249) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + zVTa* *mtl. vs. P + zVTa* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
SUEs	3 (7) vs. 3 (1) vs. 2 (1) [n (%)] **RR = 0,18 [0,037; 0,844] p = 0,0298** **RR = 0,12 [0,021; 0,704] p = 0,0187** RR = 0,69 [0,116; 4,083] p = 0,6808 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen und Nebenwirkungen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

[1] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.
[2] Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

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

Statistische Verfahren umfassen für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für kontinuierliche Variablen basieren auf einem MMRM oder ANCOVA. Patienten mit fehlenden Baselinewerten wurden von den Analysen der kontinuierlichen Variablen ausgeschlossen. Patienten mit fehlenden post-Baselinewerten wurden anhand LOCF fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder in der Analyse gewertet.
Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [11]

Tabelle 4-920: Zusammenfassung der Patientenrelevanten Ergebnisse der mITTc-Patientenpopulation der FOCUS-Studie

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität		
Überlebensrate	Es verstarb kein Patient.	Kein Zusatznutzen belegbar
Morbidität		
Veränderung der durchschnittlichen **MMD**	*Veränderung in Monat 3* -1,07 (4,88) vs. -2,70 (5,41) vs. -4,61 (5,39) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,628; -0,019] **Hedges' g^1 = -0,68 [-0,989; -0,378]** Hedges' g^1 = -0,36 [-0,658; -0,063] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen -0,93 (3,87) vs. -3,68 (4,26) vs. -4,49 (4,32) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,67 [-0,983; -0,361]** **Hedges' g^1 = -0,86 [-1,172; -0,551]** Hedges' g^1 = -0,19 [-0,483; 0,108] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Anteil der Patienten mit **Reduktion der MMD um ≥ 50 % (klinisch relevant)**	*Veränderung in Monat 3* 14 (17) vs. 30 (35) vs. 36 (39) [Responder (%)] **RR = 2,09 [1,198; 3,655] p = 0,0095** **RR = 2,32 [1,350; 3,986] p = 0,0023** RR = 1,11 [0,755; 1,629] p = 0,5989 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
	Veränderung über 12 Wochen 8 (10) vs. 33 (38) vs. 30 (33) [Responder (%)] **RR = 4,03 [1,979; 8,199] p = 0,0001** **RR = 3,38 [1,645; 6,959] p = 0,0009** RR = 0,84 [0,565; 1,249] p = 0,3890 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -1,48 (4,92) vs. -2,55 (4,68) vs. -4,68 (5,30) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,22 [-0,525; 0,081] **Hedges' g^1 = -0,62 [-0,926; -0,318]** Hedges' g^1 = -0,42 [-0,721; -0,125] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen -1,17 (3,89) vs. -3,56 (3,76) vs. -4,49 (4,41) [MW (SD)]	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Hedges' g^1 = -0,62 [-0,932; -0,312] **Hedges' g^1 = -0,79 [-1,101; -0,484]** Hedges' g^1 = -0,23 [-0,521; 0,071] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere**	*Veränderung in Monat 3* -5,35 (60,33) vs. -22,60 (41,36) vs. -34,93 (54,93) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,33 [-0,637; -0,028] **Hedges' g^1 = -0,51 [-0,813; -0,210]** Hedges' g^1 = -0,25 [-0,547; 0,045] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen -5,24 (49,79) vs. -27,21 (37,41) vs. -34,39 (48,28) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,50 [-0,805; -0,190] **Hedges' g^1 = -0,59 [-0,896; -0,289]** Hedges' g^1 = -0,16 [-0,460; 0,131] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**
Veränderung der **MHD**	*Veränderung in Monat 3* -1,24 (4,42) vs. -2,46 (4,69) vs. -4,14 (5,23) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,27 [-0,570; 0,037] **Hedges' g^1 = -0,59 [-0,897; -0,290]** Hedges' g^1 = -0,34 [-0,633; -0,039]	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Veränderung über 12 Wochen -0,90 (3,61) vs. -3,44 (3,97) vs. -4,22 (4,20) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,67 [-0,977; -0,355]** **Hedges' g^1 = -0,84 [-1,151; -0,531]** Hedges' g^1 = -0,19 [-0,485; 0,106] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen**	*Veränderung in Monat 3* -0,41 (59,37) vs. -15,85 (35,04) vs. -19,08 (45,09) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,621; -0,012] Hedges' g^1 = -0,36 [-0,654; -0,056] Hedges' g^1 = -0,08 [-0,374; 0,216]	Kein Zusatznutzen belegbar
	Veränderung über 12 Wochen -3,42 (42,71) vs. -20,43 (32,35) vs. -21,80 (40,41) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,45 [-0,754; -0,141] Hedges' g^1 = -0,44 [-0,741; -0,140] Hedges' g^1 = -0,04 [-0,332; 0,258]	Kein Zusatznutzen belegbar
Anteil der Patienten mit **≥ 50 % Reduktion der MHD**	*Veränderung in Monat 3* 17 (20) vs. 30 (35) vs. 43 (47) [Responder (%)] **RR = 1,72 [1,032; 2,876] p = 0,0374** **RR = 2,28 [1,417; 3,676] p = 0,0007** RR = 1,32 [0,923; 1,900] p = 0,1275	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	Veränderung über 12 Wochen 10 (12) vs. 35 (41) vs. 35 (38) [Responder (%)] **RR = 3,42 [1,812; 6,445] p = 0,0001** **RR = 3,16 [1,670; 5,971] p = 0,0004** RR = 0,92 [0,642; 1,330] p = 0,6701 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: beträchtlich**
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen**	*Veränderung in Monat 3* -0,65 (4,18) vs. -2,15 (5,36) vs. -3,00 (4,68) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,31 [-0,615; -0,006] **Hedges' g^1 = -0,53 [-0,828; -0,224]** Hedges' g^1 = -0,17 [-0,464; 0,127] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen -0,43 (3,35) vs. -2,71 (4,39) vs. -2,97 (4,17) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,58 [-0,889; -0,271]** **Hedges' g^1 = -0,66 [-0,970; -0,360]** Hedges' g^1 = -0,06 [-0,355; 0,234]	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an **Tagen mit Photophobie oder Phonophobie**	*Veränderung in Monat 3* 0,37 (4,69) vs. -2,44 (5,01) vs. -4,34 (5,28) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,58 [-0,885; -0,267]** **Hedges' g^1 = -0,94 [-1,249; -0,623]** Hedges' g^1 = -0,37 [-0,665; -0,070]	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**
	Veränderung über 12 Wochen 0,19 (3,96) vs. -3,09 (4,03) vs. -4,11 (4,42) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,82 [-1,132; -0,502]** **Hedges' g^1 = -1,02 [-1,333; -0,702]** Hedges' g^1 = -0,24 [-0,536; 0,056] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**
Veränderung der **MAHMD**	*Veränderung in Monat 3* -1,07 (4,58) vs. -2,78 (5,42) vs. -4,03 (5,34) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,34 [-0,644; -0,034] **Hedges' g^1 = -0,59 [-0,893; -0,287]** Hedges' g^1 = -0,23 [-0,527; 0,064] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Veränderung über 12 Wochen -0,74 (3,48) vs. -3,57 (3,94) vs. -3,98 (4,52) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,76 [-1,071; -0,444]** **Hedges' g^1 = -0,79 [-1,103; -0,486]** Hedges' g^1 = -0,10 [-0,391; 0,199] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**
Veränderung der Tage mit **Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation**	*Veränderung in Monat 3* -0,51 (3,88) vs. -1,70 (4,41) vs. -3,51 (4,61) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,589; 0,019] **Hedges' g^1 = -0,70 [-1,004; -0,392]** Hedges' g^1 = -0,40 [-0,697; -0,101] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
	Veränderung über 12 Wochen -0,37 (2,80) vs. -2,65 (3,78) vs. -3,47 (3,79) [MW (SD)] **Hedges' g^1 = -0,68 [-0,992; -0,370]** **Hedges' g^1 = -0,92 [-1,232; -0,607]** Hedges' g^1 = -0,22 [-0,511; 0,080] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung: Veränderung des HIT-6	*Veränderung in Monat 3* -3,16 (6,03) vs. -5,49 (6,70) vs. -6,86 (7,14) [MW (SD)]	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Hedges' g^1 = -0,36 [-0,668; -0,059] **Hedges' g^1 = -0,56 [-0,858; -0,253]** Hedges' g^1 = -0,20 [-0,492; 0,098] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
HIT-6 Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)	23 (28) vs. 40 (47) vs. 50 (54) [Responder (%)] **RR = 1,68 [1,109; 2,541] p = 0,0144** **RR = 1,96 [1,322; 2,910] p = 0,0008** RR = 1,17 [0,871; 1,568] p = 0,2993 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**
MIDAS (Gesamtscore)	*Veränderung in Monat 3* -8,34 (47,61) vs. -21,52 (39,28) vs. -23,68 (40,19) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,30 [-0,604; 0,002] Hedges' g^1 = -0,35 [-0,647; -0,049] Hedges' g^1 = -0,05 [-0,348; 0,240]	Kein Zusatznutzen belegbar
MIDAS (Grad der Behinderung I bis IV)	*Veränderung in Monat 3* -0,25 (0,85) vs. -0,74 (1,13) vs. -0,74 (1,15) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,49 [-0,793; -0,181] Hedges' g^1 = -0,48 [-0,780; -0,178] Hedges' g^1 = 0,00 [-0,294; 0,294]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
VAS des EQ-5D-5L	*Veränderung in Monat 3* 0,45 (18,13) vs. 3,31 (17,29) vs. 6,79 (19,94) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,16 [-0,141; 0,463] Hedges' g^1 = 0,33 [0,032; 0,629] Hedges' g^1 = 0,19 [-0,109; 0,480]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Absentismus)	*Veränderung in Monat 3* 2,55 (22,91) vs. -4,12 (18,18) vs. -3,92 (21,62) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,32 [-0,680; 0,038] Hedges' g^1 = -0,29 [-0,639; 0,061] Hedges' g^1 = 0,01 [-0,337; 0,375]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Präsentismus)	*Veränderung in Monat 3* -2,93 (22,24) vs. -8,97 (21,41) vs. -15,61 (25,31) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,27 [-0,641; 0,091] Hedges' g^1 = -0,53 [-0,886; -0,168] Hedges' g^1 = -0,28 [-0,635; 0,075]	Kein Zusatznutzen belegbar
WPAI (Gesamteinschränkung)	*Veränderung in Monat 3* -2,36 (23,44) vs. -9,75 (23,57) vs. -17,49 (29,48) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,31 [-0,679; 0,054] **Hedges' g^1 = -0,56 [-0,920; -0,201]** Hedges' g^1 = -0,29 [-0,641; 0,068]	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung)	*Veränderung in Monat 3* -4,34 (29,06) vs. -9,77 (27,35) vs. -18,80 (25,41) [MW (SD)] Hedges' g^1 = -0,19 [-0,494; 0,111] **Hedges' g^1 = -0,53 [-0,831; -0,227]** Hedges' g^1 = -0,34 [-0,637; -0,045] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 8,50 (16,78) vs. 16,94 (18,96) vs. 19,94 (20,18) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,47 [0,163; 0,775] **Hedges' g^1 = 0,61 [0,307; 0,915]** Hedges' g^1 = 0,15 [-0,142; 0,447] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3*: ≥ 5,0 Punkte 44 (53) vs. 57 (66) vs. 66 (72) [Responder (%)] RR = 1,25 [0,971; 1,609] p = 0,0829 **RR = 1,35 [1,065; 1,720] p = 0,0134** RR = 1,08 [0,888; 1,319] p = 0,4331 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
MSQoL (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3* 5,72 (18,22) vs. 12,97 (16,69) vs. 16,09 (20,08) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,41 [0,109; 0,718] **Hedges' g^1 = 0,54 [0,235; 0,839]** Hedges' g^1 = 0,17 [-0,127; 0,462] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering (für mtl.)**
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 bis 7,9 Punkte (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	*Veränderung in Monat 3: ≥ 5,0 Punkte* 41 (49) vs. 61 (71) vs. 66 (72) [Responder (%)] **RR = 1,44 [1,111; 1,855] p = 0,0057** **RR = 1,45 [1,128; 1,870] p = 0,0038** RR = 1,01 [0,839; 1,219] p = 0,9051 Wahrscheinlichkeit: Hinweis *Veränderung in Monat 3: ≥ 7,9 Punkte* 30 (36) vs. 53 (62) vs. 52 (57) [Responder (%)] **RR = 1,71 [1,225; 2,374] p = 0,0016** **RR = 1,56 [1,116; 2,191] p = 0,0094** RR = 0,92 [0,718; 1,172] p = 0,4887 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	**Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen** **Zusatznutzen: gering**
MSQoL (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3* 7,87 (24,04) vs. 15,81 (25,30) vs. 16,88 (26,06) [MW (SD)] Hedges' g^1 = 0,32 [0,017; 0,624]	Kein Zusatznutzen belegbar

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	Hedges' g[1] = 0,36 [0,058; 0,656] Hedges' g[1] = 0,04 [-0,253; 0,335]	
MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 8,0 bis 10,6 Punkte[28] (Domäne: Emotionale Funktion)	*Veränderung in Monat 3*: ≥ 8,0 Punkte 34 (41) vs. 46 (53) vs. 45 (49) [Responder (%)] RR = 1,31 [0,944; 1,807] p = 0,1075 RR = 1,19 [0,857; 1,664] p = 0,2953 RR = 0,91 [0,686; 1,219] p = 0,5416 *Veränderung in Monat 3*: ≥ 10,6 Punkte 34 (41) vs. 46 (53) vs. 45 (49) [Responder (%)] RR = 1,31 [0,944; 1,807] p = 0,1075 RR = 1,19 [0,857; 1,664] p = 0,2953 RR = 0,91 [0,686; 1,219] p = 0,5416	Kein Zusatznutzen belegbar
Sicherheit (Safety-Population)		
UEs	41 (49) vs. 44 (51) vs. 41 (45) [n (%)] RR = 1,04 [0,767; 1,398] p = 0,8186 RR = 0,90 [0,658; 1,236] p = 0,5221 RR = 0,87 [0,640; 1,185] p = 0,3789	Kein Schaden belegbar

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

Dimension **Endpunkt**	**FOCUS mITTc** P (N = 83) vs. vj. (N = 86) vs. mtl. (N = 92) ***Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen*** *vj. vs. P + BSC* *mtl. vs. P + BSC* *vj. vs. mtl.* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit[2]	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
UEs von besonderem Interesse	1 (1) vs. 1 (1) vs. 1 (1) [n (%)] RR = 0,97 [0,061; 15,178] p = 0,9799 RR = 0,90 [0,057; 14,196] p = 0,9416 RR = 0,93 [0,059; 14,713] p = 0,9617	Kein Schaden belegbar
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	1 (1) vs. 1 (1) vs. 1 (1) [n (%)] RR = 0,97 [0,061; 15,178] p = 0,9799 RR = 0,90 [0,057; 14,196] p = 0,9416 RR = 0,93 [0,059; 14,713] p = 0,9617	Kein Schaden belegbar
SUEs	3 (4) vs. 2 (2) vs. 1 (1) [n (%)] RR = 0,64 [0,110; 3,753] p = 0,6241 RR = 0,30 [0,032; 2,835] p = 0,2939 RR = 0,47 [0,043; 5,062] p = 0,5315	Kein Schaden belegbar

[1] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.
[2] Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

BSC = Best-Supportive-Care, EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension-5 response level version; HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test; KI = Konfidenzintervall, MIDAS = Migraine Disability Assessment, mITTc = modified intention-to-treat c, MMD = monatliche Migränetage, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life; mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der mITTc-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, P = Placebo, RR = Relatives Risiko, SE = Standardfehler, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala; vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

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

Quelle: Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [15]

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Auswertung zeigten sich klinisch relevante Vorteile für die monatliche und die vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + zVTa bzw. BSC. Der Zusatznutzen von Fremanezumab basiert auf klinisch relevanten Ergebnissen aus der Dimension Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit.

Fragestellung a

Für Fremanezumab ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit CM und EM. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + zVTa.

Fragestellung b

Es werden keine Daten vorgelegt.

Fragestellung c

Für Fremanezumab ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit CM und EM. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + BSC.

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 4.3.1.3.3.2 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 4-921: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patientenpopulation a: Unbehandelte Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Beträchtlich
Patientenpopulation c: die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Beta-Blocker (Metoprolol/Propranolol), Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure (last-line), Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne)	Beträchtlich

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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[29], Molenberghs 2010[30]). 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 2006[31]) 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 2006[32]) 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:

[29] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[30] *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.*
[31] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[32] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Registereinträge [Quelle]	Studienberichte [Quelle]
TEV48125-CNS-30049 NCT02621931 HALO (CM)	clinicaltrials.gov [48] ICTRP [49] EU-CTR [50] PharmNetBund [51]	[52]
TEV48125-CNS-30050 NCT02629861 HALO (EM)	clinicaltrials.gov [53] ICTRP [54] EU-CTR [55] PharmNetBund [56]	[57; 58]
LBR-101-021 NCT02021773	clinicaltrials.gov [59] ICTRP [60]	[61; 62; 64; 65]
LBR-101-022	clinicaltrials.gov	[63-65; 68; 69]

Studie	Registereinträge [Quelle]	Studienberichte [Quelle]
NCT02025556	[66] ICTRP [67]	
TEV48125-CNS-30068 NCT03308968 FOCUS	clinicaltrials.gov [45] EU-CTR [46] PharmNetBund [47]	
TEV48125-CNS-30051 NCT02638103 HALO (Extension)	clinicaltrials.gov [70] EU-CTR [71] PharmNetBund [72]	

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Teva GmbH 2019. Fachinformation Ajovy - Stand: Januar 2019.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. *Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)* [Online].

3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2018. Leitfaden für medizinische Fachkräfte. Informationen zu den Risiken der Anwendung von valproathaltigen Arzneimitteln bei Patientinnen: Empfängnisverhütung und Schwangerschaftsprävention.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch 2015-B-162 vom 15. Januar 2016.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017. *Allgemeine Methoden Version 5.0* [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

6. Teva GmbH 2019. Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA – HALO (TV48125-CNS-30049).

7. Teva GmbH 2019. Kopfschmerztagebuch.

8. European Medicines Agency 2007. *Guideline on clinical Investigation of medicinal products for the treatment of migraine* [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf.

9. Diener H.-C., G. C., Kropp P. et al., 2018. *Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie* [Online]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien [Zugriff am 13.05.2018].

10. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch 2017-B-022 vom 11. Mai 2017.

11. Teva GmbH 2019. Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA – HALO (TV48125-CNS-30050).

12. Tfelt-Hansen, P. & Olesen, J. 2012. Taking the negative view of current migraine treatments: the unmet needs. *CNS Drugs,* 26**,** 375-82.

13. Silberstein, S., Tfelt-Hansen, P., Dodick, D. W., Limmroth, V., Lipton, R. B., Pascual, J., Wang, S. J. & Task Force of the International Headache Society Clinical Trials, S.

2008. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia,* 28**,** 484-95.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerfO_2018-08-16_iK-2018-12-08.pdf.

15. Teva GmbH 2019. Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA – FOCUS (TV48125-CNS-30068).

16. Kosinski, M., Bayliss, M. S., Bjorner, J. B., Ware, J. E., Jr., Garber, W. H., Batenhorst, A., Cady, R., Dahlof, C. G., Dowson, A. & Tepper, S. 2003. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res,* 12**,** 963-74.

17. Yang, M., Rendas-Baum, R., Varon, S. F. & Kosinski, M. 2010. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia,* 31**,** 357-67.

18. Rendas-Baum, R., Yang, M., Varon, S. F., Bloudek, L. M., DeGryse, R. E. & Kosinski, M. 2014. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health Qual Life Outcomes,* 12**,** 117.

19. Smelt, A. F., Assendelft, W. J., Terwee, C. B., Ferrari, M. D. & Blom, J. W. 2014. What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. *Cephalalgia,* 34**,** 29-36.

20. Reilly, M. C. Z., A. S.; Dukes, E. M., 1993. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics,* 4**,** 353-65.

21. Cole, J. C., Lin, P. & Rupnow, M. F. 2009. Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version. *Cephalalgia,* 29**,** 1180-7.

22. European Medicines Agency 2019. Assessment report Ajovy.

23. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienbericht TV48125-CNS-30051.

24. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienbericht LBR-101-021.

25. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienbericht LBR-101-022.

26. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc. 2018. Response to FDA Request for Information – Late Cycle Meeting (Clinical).

27. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienprotokoll FOCUS (TV48125-CNS-30068).

28. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienprotokoll HALO (CM) (TV48125-CNS-30049).

29. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienprotokoll HALO (EM) (TV48125-CNS-30050).

30. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienprotokoll TV48125-CNS-30051.

31. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Statistischer Analyseplan TV48125-CNS-30051.

32. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Statistischer Analyseplan HALO (EM) (TV48125-CNS-30050).

33. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Statistischer Analyseplan HALO (CM) (TV48125-CNS-30049).

34. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Statistischer Analyseplan FOCUS (TV48125-CNS-30068).

35. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienbericht HALO (CM) (TV48125-CNS-30049).

36. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienbericht HALO (EM) (TV48125-CNS-30050).

37. Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienbericht FOCUS (TV48125-CNS-30068).

38. Silberstein, S., Lipton, R., Dodick, D., Freitag, F., Mathew, N., Brandes, J., Bigal, M., Ascher, S., Morein, J., Wright, P., Greenberg, S. & Hulihan, J. 2009. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache,* 49**,** 1153-62.

39. Silberstein, S. D. 2009. Preventive migraine treatment. *Neurol Clin,* 27**,** 429-43.

40. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013-2018. Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen 3. Auflage Kurztitel: ICHD-3.

41. Stewart, W. F., Lipton, R. B., Whyte, J., Dowson, A., Kolodner, K., Liberman, J. N. & Sawyer, J. 1999. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology,* 53**,** 988-94.

42. Stewart, W. F., Lipton, R. B., Kolodner, K., Liberman, J. & Sawyer, J. 1999. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia,* 19**,** 107-14; discussion 74.

43. Bagley, C. L., Rendas-Baum, R., Maglinte, G. A., Yang, M., Varon, S. F., Lee, J. & Kosinski, M. 2012. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. *Headache,* 52**,** 409-21.

44. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013. Tragende Gründe Ivacaftor.

45. clinicaltrials.gov Registereintrag 2017. An Efficacy and Safety Study of Fremanezumab in Adults With Migraine - (NCT03308968). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308968.

46. EU-CTR Registereintrag 2017. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine - (NCT03308968). *2017-002441-30.* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002441-30.

47. PharmNetBund Registereintrag 2017. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients with Inadequate Response to Prior Preventive Treatments - (NCT03308968). *2017-002441-30*.

48. clinicaltrials.gov Registereintrag 2016. Comparing Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine - (NCT02621931). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621931.

49. ICTRP Registereintrag 2015. Comparing Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine - (NCT02621931). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621931.

50. EU-CTR Registereintrag 2016. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine - (NCT02621931). *2015-004549-23.* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004549-23.

51. PharmNetBund Registereintrag 2015. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine - (NCT02621931). *2015-004549-23*.

52. Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y. & Aycardi, E. 2017. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *The New England journal of medicine,* 377**,** 2113-22.

53. clinicaltrials.gov Registereintrag 2016. Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine - (NCT02629861). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629861.

54. ICTRP Registereintrag 2015. Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine - (NCT02629861). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02629861.

55. EU-CTR Registereintrag 2016. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine - (NCT02629861). *2015-004598-34.* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004598-34.

56. PharmNetBund Registereintrag 2015. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine - (NCT02629861). *2015-004598-34*.

57. Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y. & Aycardi, E. 2018. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA,* 319**,** 1999-2008.

58. Hong, P., Wu, X. & Liu, Y. 2017. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis. *Clinical neurology and neurosurgery,* 154**,** 74-8.

59. clinicaltrials.gov Registereintrag 2014. Assessment of LBR-101 In Chronic Migraine - (NCT02021773). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021773.

60. ICTRP Registereintrag 2013. Assessment of LBR-101 In Chronic Migraine - (NCT02021773). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02021773.

61. Bigal, M. E., Edvinsson, L., Rapoport, A. M., Lipton, R. B., Spierings, E. L., Diener, H. C., Burstein, R., Loupe, P. S., Ma, Y., Yang, R. & Silberstein, S. D. 2015. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet. Neurology,* 14**,** 1091-100.

62. Bigal, M. E., Dodick, D. W., Krymchantowski, A. V., VanderPluym, J. H., Tepper, S. J., Aycardi, E., Loupe, P. S., Ma, Y. & Goadsby, P. J. 2016. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. *Neurology,* 87**,** 41-8.

63. Cohen, J. M., Dodick, D. W., Yang, R., Newman, L. C., Li, T., Aycardi, E. & Bigal, M. E. 2017. Fremanezumab as Add-On Treatment for Patients Treated With Other Migraine Preventive Medicines. *Headache,* 57**,** 1375-84.

64. Halker Singh, R. B., Aycardi, E., Bigal, M. E., Loupe, P. S., McDonald, M. & Dodick, D. W. 2018. Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days

and days with acute medication use for HFEM and CM patients taking fremanezumab: Post-hoc analyses from phase 2 trials. *Cephalalgia***,** 333102418772585.

65. VanderPluym, J., Dodick, D. W., Lipton, R. B., Ma, Y., Loupe, P. S. & Bigal, M. E. 2018. Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. *Neurology,* 91**,** e1152-e65.

66. clinicaltrials.gov Registereintrag 2014. A Multicenter Assessment of LBR-101 in High Frequency Episodic Migraine - (NCT02025556). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025556.

67. ICTRP Registereintrag 2013. A Multicenter Assessment of LBR-101 in High Frequency Episodic Migraine - (NCT02025556). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02025556.

68. Silberstein, S. D., Rapoport, A. M., Loupe, P. S., Aycardi, E., McDonald, M., Yang, R. & Bigal, M. E. 2018. The Effect of Beginning Treatment With Fremanezumab on Headache and Associated Symptoms in the Randomized Phase 2 Study of High Frequency Episodic Migraine: Post-Hoc Analyses on the First 3 Weeks of Treatment. *Headache*.

69. Bigal, M. E., Dodick, D. W., Rapoport, A. M., Silberstein, S. D., Ma, Y., Yang, R., Loupe, P. S., Burstein, R., Newman, L. C. & Lipton, R. B. 2015. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet. Neurology,* 14**,** 1081-90.

70. clinicaltrials.gov Registereintrag 2016. Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine - (NCT02638103). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638103.

71. EU-CTR Registereintrag 2016. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV 48125 for the Preventive Treatment of Migraine - (NCT02638103). *2015-004550-18.* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004550-18.

72. PharmNetBund Registereintrag 2015. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV 48125 for the Preventive Treatment of Migraine - (NCT02638103). *2015-004550-18*.

73. Radtke, A. & Neuhauser, H. 2009. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache,* 49**,** 79-89.

74. Vetvik, K. G. & MacGregor, E. A. 2017. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet. Neurology,* 16**,** 76-87.

75. Sampson, H. A., Munoz-Furlong, A., Campbell, R. L., Adkinson, N. F., Jr., Bock, S. A., Branum, A., Brown, S. G., Camargo, C. A., Jr., Cydulka, R., Galli, S. J., Gidudu, J., Gruchalla, R. S., Harlor, A. D., Jr., Hepner, D. L., Lewis, L. M., Lieberman, P. L.,

Metcalfe, D. D., O'Connor, R., Muraro, A., Rudman, A., Schmitt, C., Scherrer, D., Simons, F. E., Thomas, S., Wood, J. P. & Decker, W. W. 2006. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol,* 117**,** 391-7.

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[33]] – 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

[33] 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	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	19.03.2019
Zeitsegment	keine Einschränkung
Suchfilter	kein Filter

Zeile	Suche	Treffer
#1	("fremanezumab"[Supplementary Concept] OR "fremanezumab"[All Fields]) OR ajovy[All Fields] OR ("fremanezumab"[Supplementary Concept] OR "fremanezumab"[All Fields] OR "tev 48125"[All Fields]) OR (lbr[All Fields] AND 101[All Fields])	119

Datenbankname	Cochrane Library
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	19.03.2019
Zeitsegment	keine Einschränkung
Suchfilter	nur klinische Studien [Trials]

Zeile	Suche	Treffer
#1	fremanezumab	55
#2	ajovy	0
#3	tev 48125	26
#4	lbr 101	23
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	89

All Results	0
Cochrane Reviews	7
Other Reviews	0
Trials	82
Methods Studies	0
Technology Assessments	0
Economic Evaluations	0
Cochrane Groups	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	https://www.embase.com	
Datum der Suche	19.03.2019	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	fremanezumab	228
#2	ajovy	5
#3	tev AND 48125	83
#4	lbr AND 101	76
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	292

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	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	18.03.2019
Suchstrategie	Fremanezumab OR AJOVY OR tev 48125 OR lbr 101
Treffer	16

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.03.2019
Suchstrategie	Fremanezumab OR AJOVY OR tev 48125 OR lbr 101
Treffer	46 Einträge für 17 Studien

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.03.2019
Suchstrategie	1. Suche: Fremanezumab OR AJOVY 2. Suche: tev 48125 OR lbr 101
Treffer	1. Suche 7 2. Suche: 1

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	18.03.2019
Suchstrategie	Fremanezumab in "Active substance" ODER AJOVY in "Product name/code"ODER tev 48125 in "Textfelder" ODER lbr 101 in "Textfelder"
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
Clinicaltrials.gov				
1	NCT01991509	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group Study Assessing the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Two Different Doses of LBR-101 Given Intravenously and Subcutaneously	2013	E1
2	NCT02021773	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Subcutaneous LBR-101 With Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	2013	eingeschlossen
3	NCT02025556	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Study Comparing the Efficacy and Safety of Two Doses of Subcutaneous LBR-101 With Placebo for the Preventive Treatment of High Frequency Episodic Migraine	2014	eingeschlossen
4	NCT02621931	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	2015	eingeschlossen
5	NCT02629861	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) vs Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	2015	eingeschlossen
6	NCT02638103	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of	2015	eingeschlossen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine		
7	NCT02673567	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single Doses Subcutaneous Administration of TEV-48125 (Doses up to 900 mg) in Japanese and Caucasian Healthy Subjects	2016	E1
8	NCT02945046	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 Versus Placebo for the Prevention of Episodic Cluster Headache	2016	E1
9	NCT02964338	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 Versus Placebo for the Prevention of Chronic Cluster Headache	2016	E1
10	NCT03107052	A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy Study to Explore the Long-Term Safety of TEV-48125 for the Prevention of Cluster Headache	2017	E1
11	NCT03303079	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	2017	A3
12	NCT03303092	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	2017	A3
13	NCT03303105	A Multicenter, Randomized, Open-label Trial Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine	2017	A3
14	NCT03308968	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients	2017	eingeschlossen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		With Inadequate Response to Prior Preventive Treatments		
15	NCT03347188	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Proof-of-Concept, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 1 Subcutaneous Dose Regimen of Fremanezumab Versus Placebo for the Prevention of Persistent Posttraumatic Headache (PPTH)	2017	E1
16	NCT03539393	A Fremanezumab (TEV-48125) Expanded Access Program for Patients With Migraine	2018	A2
ICTRP				
1	EUCTR2016-003172-43-SE	A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy Study to Explore the Long-Term Safety of TEV-48125 for the Prevention of Cluster Headache	2017	E1
2	JPRN-JapicCTI-173723	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	2017	A3
3	JPRN-JapicCTI-173725	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	2017	A3
4	JPRN-JapicCTI-173726	A Multicenter, Randomized, Open-label Trial Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine	2017	A3
5	NCT01991509	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group Study Assessing the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Two Different Doses of LBR-101 Given Intravenously and Subcutaneously	2013	E1
6	NCT02021773	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Subcutaneous LBR-101 With Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	2013	eingeschlossen
7	NCT02025556	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Study Comparing the Efficacy and Safety of Two	2013	eingeschlossen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Doses of Subcutaneous LBR-101 With Placebo for the Preventive Treatment of High Frequency Episodic Migraine		
8	NCT02621931	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	2015	eingeschlossen
9	NCT02629861	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 vs Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	2015	eingeschlossen
10	NCT02673567	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single Doses Subcutaneous Administration of TEV-48125 (Doses up to 900 mg) in Japanese and Caucasian Healthy Subjects	2016	E1
11	NCT02945046	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 Versus Placebo for the Prevention of Episodic Cluster Headache	2016	E1
12	NCT02964338	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 Versus Placebo for the Prevention of Chronic Cluster Headache	2016	E1
13	NCT03303079	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	2017	A3
14	NCT03303092	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	2017	A3

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
15	NCT03303105	A Multicenter, Randomized, Open-label Trial Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine	2017	A3
16	NCT03347188	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Proof-of-Concept, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 1 Subcutaneous Dose Regimen of Fremanezumab Versus Placebo for the Prevention of Persistent Posttraumatic Headache (PPTH)	2017	E1
17	NCT03539393	A Fremanezumab (TEV-48125) Expanded Access Program for Patients With Migraine	2018	A2
EU-CTR				
1	2008-000228-13	A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of AVE5026 with enoxaparin for the Primary Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients with Restricted Mobility	2008	E1
2	2015-004549-23	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	2015	eingeschlossen
3	2015-004550-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV 48125 for the Preventive Treatment of Migraine	2015	eingeschlossen
4	2015-004598-34	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	2015	eingeschlossen
5	2016-003171-21	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 versus Placebo for the Prevention of Chronic Cluster Headache	2016	E1
6	2016-003172-43	A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy Study to Explore the Long-Term Safety and Efficacy of TEV-48125 for the Prevention of	2016	E1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Cluster Headache		
7	2016-003278-42	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 versus Placebo for the Prevention of Episodic Cluster Headache	2016	E1
8	2017-002441-30	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients with Inadequate Response to Prior Preventive Treatments	2017	eingeschlossen
PharmNetBund				
1	2015-004549-23	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine	k. A.	eingeschlossen
2	2015-004550-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV 48125 for the Preventive Treatment of Migraine	k. A.	eingeschlossen
3	2015-004598-34	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine	k. A.	eingeschlossen
4	2016-003171-21	Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 versus Placebo for the Prevention of Chronic Cluster Headache	k. A.	E1
5	2016-003172-43	A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy Study to Explore the Long-Term Safety and Efficacy of TEV-48125 for the Prevention of Cluster Headache	k. A.	E1
6	2016-003278-42	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous)	k. A.	E1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		of TEV-48125 versus Placebo for the Prevention of Episodic Cluster Headache		
7	2017-002441-30	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients with Inadequate Response to Prior Preventive Treatments	k. A.	eingeschlossen
k. A. = keine Angaben				

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 4-924 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 4-924 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-922 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TEV48125-CNS-30049 (HALO – CM)

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von s.c. verabreichtem Fremanezumab (TEV-48125, LBR-101, PF-04427429, RN307) in 2 verschiedenen Dosen im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit CM. Innerhalb der doppelblinden Phase wurde auf Gleichheit von monatlich oder vierteljährlich verabreichtem Fremanezumab gegenüber Placebo in folgender Dosierung geprüft: 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM. Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer 3-monatigen Behandlungsphase und einer abschließenden Bewertung (EOT) 4 Wochen nach der 3. Dosis der Studienmedikation. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab, Fremanezumab/Placebo oder Placebo randomisiert. Die gesamte Studiendauer betrug 16 Wochen.

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Einer Subgruppe von Patienten (nicht mehr als 30 % der Gesamtpopulation) war es erlaubt eine begleitende Migräneprophylaxe einzunehmen und während der gesamten Studie unverändert fortzuführen (d. h. ab dem Screening-Besuch bis zum Ende der letzten Studienbewertungen). Den Patienten war es erlaubt akute Migräneattacken bei Bedarf mit Medikamenten zu behandeln. Erlaubte Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe: • Beta-Blocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol • Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen • Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin • Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat und Divalproat Die Stratifizierung erfolgte anhand des Geschlechts, der geographischen Region und dem Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patienten an einer Langzeitstudie (Studie TEV48125-CNS-30051) mit 12-monatiger doppelblinder Behandlungsphase und einem Follow-up von 6,5 Monaten teilnehmen. Sofern der Patient nicht an der Langzeitstudie teilnehmen wollte, erfolgte ein Follow-up nach 7,5 Monaten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 1 Amendment zum Original-Studienprotokoll vom 21. Oktober 2015. Amendment 1 (30. März 2016): 3 Patienten randomisiert/eingeschlossen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: a) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren mit Vorliegen der Diagnose Migräne im Alter von ≤ 50 Jahren b) Schriftliche Einverständniserklärung c) Der Patient weist eine Migräne gemäß der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3) [40] auf oder eine klinische Beurteilung lässt eine Migräne-Diagnose vermuten (nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose) für ≥ 12 Monate vor dem Screening. d) Erfüllung der folgenden CM-Kriterien während der 28-tägigen Run-in-Phase: • Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen • Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 8 Tagen: • ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1) • ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2)

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) • In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln. e) Kein Gebrauch von prophylaktischen Migränearzneimitteln (d. h. mindestens 5 Halbwertszeiten) 70 % der Patienten war es nicht erlaubt folgende Arzneimittel/Intervention einzunehmen/anzuwenden: • Beta-Blocker: Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Nadolol und Timolol • Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen • Antidepressiva: Amitriptylin, Venlafaxin, Nortriptylin, Duloxetin • Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat, Carbamazepin und Divalproat • Angiotensin Rezeptorblocker: Candesartan und Lisinopril • Clostridium botulinum Toxin Typ A: Botox • Triptane/Ergot-Derivate: als prophylaktische Migränemedikation • NSAIDs: als Migräneprophylaxe oder sofern täglich angewendet • Eingriff/Intervention zur Migräneprophylaxe • Nervenblockade im Kopf und Hals Alle aufgeführten Arzneimittel sind in topischer Darreichungsform oder als Augentropfen zugelassen. Andere Arzneimittel in den gleichen Klassen, die nicht in dieser Liste enthalten sind, sind zulässig. oder Gebrauch von nicht mehr als einem Migränearzneimittel. 30 % der Patienten war es erlaubt folgende Arzneimittel einzunehmen: • Beta-Blocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol • Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen • Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin • Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat und Divalproat oder Gebrauch von Arzneimitteln zur Therapie anderer Erkrankungen (z. B. Gebrauch von Propranolol für Hypertonie) mit stabiler Dosis für mindestens 2 Monate vor Beginn der 28-tägigen Run-in-Phase.

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		f) Körpergewicht ≥ 45 kg bis ≤ 120 kg und BMI zwischen 17,5 bis 37,5 kg/m² (einschließlich) g) Alle Patienten im gebärfähigen Alter müssen hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden: • Frauen müssen operativ steril sein, dokumentiert anhand von Hysterektomie, bilateraler Ovarektomie oder Ligation beider Eierstöcke oder postmenopausal (mindestens 1 Jahr seit der letzten Menstruation und FSH über 35 U/L). • Männer müssen operativ steril sein, dokumentiert anhand von Vasektomie. • Bei potentiell gebärfähigem Partner: gemeinsame Anwendung hochwirksamer Methoden zur Empfängnisverhütung während der gesamten Studiendauer sowie 7,5 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation. • Sexuelle Abstinenz ist lediglich als hochwirksame Verhütungsmethode anerkannt, sofern auf heterosexuellen Verkehr verzichtet wird. Zeitweise Abstinenz (z. B. der Verzicht anhand des Kalenders, Eisprungs, symptothermal oder nach dem Eisprung), Abstinenz während der Studie oder Coitus interruptus sind keine zugelassenen Verhütungsmethoden. h) Frauen weisen einen negativen Serumtest auf humanes β-HCG bei Screening auf (bestätigt durch Schwangerschaftstest im Urin zu Baseline). i) Patient füllt das elektronische Kopfschmerztagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 24 von 28 Tagen aus (~ 85 % Compliance). j) Der Patient befindet sich nach Einschätzung des Prüfarztes in einer guten gesundheitlichen Verfassung, definiert anhand der medizinischen und psychiatrischen Krankengeschichte, körperlichen Untersuchungen, EKG, Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse. k) Der Patient muss gewillt und in der Lage sein, die Anforderungen innerhalb der Studie zu verstehen und umzusetzen sowie während der Studiendauer am jeweiligen Studienzentrum in Behandlung zu bleiben und die Follow-up-Untersuchungen wahrzunehmen. Ausschlusskriterien: a) Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 4 Monaten vor Screening b) Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Kodein) oder Barbiturate (einschließlich Butalbital/Aspirin/Koffein, Butalbital/Paracetamol/Koffein oder andere Kombinationen mit Butalbital) enthalten an mehr als 4 Tagen pro Monat für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		c) Therapieversager (mangelnde Wirksamkeit), die zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf 2 oder mehr der folgenden Arzneimittelcluster zur Behandlung von CM in ausreichender therapeutischer Dosis und Verwendung für mindestens 3 Monate zeigten: • Cluster A: Divalproex-Natrium und Natriumvalproat • Cluster B: Flunarizin und Pizotifen • Cluster C: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin • Cluster D: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol d) Der Patient hat in den 2 Monaten vor Screening einen Eingriff/eine Intervention (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) gegen Migräne. e) Der Patient leidet an mehr als 80 % des Tages (Wachphase) ununterbrochen an Kopfschmerzen und hat weniger als 4 Tage pro Monat keine Kopfschmerzen. Tägliche Kopfschmerzen sind akzeptabel, sofern der Patient diese an 80 % oder weniger des Tages (Wachphase) verspürt. f) Klinisch signifikante hämatologische, kardiale, renale, endokrine, pulmonale, gastrointestinale, urogenitale, neurologische, hepatische oder okulare Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten. g) Nachweis oder Vorgeschichte klinisch signifikanter psychischer Probleme. Hierzu zählen jegliche Suizidversuche in der Vergangenheit oder gegenwärtige Suizidgedanken mit konkretem Plan in den letzten 2 Jahren. h) Vorgeschichte klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankungen oder vaskulärer Ischämien [wie myokardialer, neurologischer (z. B. zerebraler Ischämie), peripherer Extremitätenischämie oder anderer ischämischer Ereignisse] oder thromboembolischer Ereignisse (arterielle oder venöse thrombotische oder embolische Ereignisse) wie Schlaganfall (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken), tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie i) Bekannte Infektion mit HIV, Tuberkulose oder eine chronische Hepatitis B- oder C-Infektion j) Vormalige oder akute Krebserkrankung, mit Ausnahme eines angemessen behandelten Nichtmelanom-Hautkrebses in den letzten 5 Jahren k) Schwangere oder stillende Frauen l) Vorgeschichte von Überempfindlichkeitsreaktionen auf injizierte Proteine, einschließlich monoklonaler Antikörper m) Teilnahme an einer klinischen Studie mit einer neuen chemischen Substanz oder einem verschreibungspflichtigen Arzneimittel innerhalb von 2 Monaten vor Einnahme der Studienmedikation oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Wert höher ist

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		n) Jegliche vorherige Exposition gegenüber monoklonalen Antikörpern, welche den CGRP-Pfad als Ziel haben (AMG 334, ALD304, LY2951742 oder Fremanezumab) o) Jeglicher klinisch signifikante Befund im 12-Kanal-EKG beim Screening nach Ermessen des Prüfarztes p) Jeglicher Befund, einschließlich Serumuntersuchungen, Hämatologie-, Gerinnungs- und Urinwerte, welcher nach Ermessen des Prüfarztes eine klinisch signifikante Abweichung von der Norm darstellt (Tests können zur Bestätigung der Abweichung wiederholt werden) q) Hepatische Enzyme (ALT, AST, ALP) liegen > 1,5-fach über ULN nach Bestätigung in einem Wiederholungstest oder vermutete hepatozelluläre Schädigung, welche die Kriterien für Hy's Law beim Screening erfüllt r) Serumkreatinin > 1,5-fach über ULN, klinisch signifikante Proteinurie oder Hinweise auf eine Nierenerkrankung beim Screening s) Alkohol- oder anderweitiger Drogenmissbrauch in den letzten 2 Jahren vor Screening oder Drogenabhängigkeit in den letzten 5 Jahren t) Patient kann nach Meinung seines behandelnden Arztes oder Therapeuten oder des Prüfarztes aus folgenden Gründen nicht an der Studie teilnehmen oder sie erfolgreich beenden: • mental oder im rechtlichen Sinne unfähig oder nicht in der Lage, sein Einverständnis zur Studienteilnahme zu geben, • aufgrund administrativer oder rechtlicher Urteile in Haft, unter Vormundschaft oder aufgrund einer Einlieferung in ein Sanatorium oder eine Sozialeinrichtung, • Unerreichbarkeit im Falle eines Notfalls, • der Patient ist nach Ermessen des Prüfarztes aufgrund eines anderen Zustandes ungeeignet für den Studieneinschluss. u) Patient ist ein direkt in die Studie involvierter Angestellter eines Studienzentrums oder des Sponsors oder ist verwandt mit einem Angestellten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 132 Zentren in neun Ländern durchgeführt. Finnland, Israel, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, USA Die Studie wird durchgeführt von: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 41 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 USA

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Untersuchungsleiter: Ernesto Aycardi, MD, Vice President, Klinische Entwicklung Therapeutischer Bereich Kopf, Migräne und Kopfschmerzen, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es gab 3 Behandlungsgruppen: 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen) Patienten, die in die Fremanezumab-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml eine s.c. Injektion von 1,5 ml (entspricht 225 mg) bzw. 3x1,5 ml (entspricht 675 mg). Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, erhielten alle 4 Wochen s.c. Placebo.
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 MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline (28-tägige Run-in-Phase) Sekundäre Endpunkte (gegenüber Baseline): • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten • Mittlere Veränderung im HIT-6 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Immunogenität von Fremanezumab und die Auswirkung von ADA Explorative Endpunkte (gegenüber Baseline):

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger und 100 %iger Reduktion der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger und 75 %iger Reduktion der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Topiramat anwendeten • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Clostridium botulinum Toxin Typ A anwendeten • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 2. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der letzten (3.) Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach jeder Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger, 75 %iger und 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger und 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Topiramat anwendeten • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Clostridium botulinum Toxin Typ A anwendeten • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Veränderung im MSQoL Fragebogen in den 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im EQ-5D-5L 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im PHQ-2 und PHQ-9 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im WPAI 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung in der PGIC Skala 4 Wochen nach der 1., 2. und 3. Fremanezumab-Anwendung Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Auftreten von UEs während der Studie • Abnorme 12-Kanal-EKG-Messung • Veränderung zu Baseline in den Vitalparametern (systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, Temperatur und Atemfrequenz) • Veränderung zu Baseline in klinischen Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse) • Abnorme körperliche Untersuchungen • Abnormalitäten bzgl. der lokalen Verträglichkeit an der Injektionsstelle (Erythem, Verhärtung, Ekchymose) und Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle • Suizidversuche oder Suizidgedanken gemessen anhand eC-SSRS Biomarker-Endpunkte: • Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und Ansprechen der Kopfschmerzen, spezifische klinische Migränemerkmale und UEs gegenüber der Studienmedikation • Mittlere Veränderung zu Baseline im Vergleich zur Behandlung, Migränebeginn/-schwere, Ansprechen (Responder vs. Non-Responder) • Zusammenhang zwischen explorativen Biofluid-Biomarkern und der Fremanezumab-Konzentrationen

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Vorgenommene Änderung • Diverse Adressänderungen und Änderungen in der Zuständigkeit von Personen • Die Verabreichung der Studienmedikation durch einen qualifizierten Mitarbeiter der Klinik, der nicht an der Informationsbeschaffung bzgl. Sicherheit und Wirksamkeit ist, wurde gestrichen • Zusätzliche Literaturquellen in der Einleitung • Update der zugelassenen Arzneimittel zur Migräneprophylaxe mit zugehöriger Literatur • Update bzgl. der Erkenntnisse aus nicht klinischen Studien. • Ausweitung der Studienzentren von 130 auf 140 • Änderung eines explorativen Endpunktes zu einem sekundären Endpunkt • Zusätzlicher Endpunkt für Patienten, die Begleitmedikation zu Baseline anwendeten. • Zusammenführen einiger Endpunkte, die den Anteil an Respondern betreffen • Der explorative Endpunkt „Reduktion der MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung“ wurde zu einem sekundären Endpunkt • Anstelle des EQ-5D-3L wurde der EQ-5D-5L verwendet • Möglichkeit die Temperatur auch an anderen Körperstellen zu messen • Korrektur eines Fehlers in Bezug auf den Studieneinschluss. Studieneinschluss erfolgt nicht mit der Einverständniserklärung, sondern mit der Randomisierung. • Zusatz, dass die Stratifizierung gemäß der Migräneprophylaxe zu Baseline erfolgte • Korrektur, dass Studienpersonal, welches in der Analyse von pharmakokinetischen Proben beteiligt ist, nicht entblindet wird • Schwangerschaftstest werden im Serum und Urin durchgeführt • Änderung im Wording bzgl. der ADA • Zusätzlicher CRF für pharmakokinetische Proben • Entfernen der zeitlichen Komponente „1 Minute“: 3 EKGs im Abstand von 1 Minute aufgezeichnet • 1. Zentrum wird anstatt von Italien die USA sein • Das Kriterium „Wahrscheinliche Migräne“ wurde zusätzlich eingeführt • Patienten durften neu bis 120 kg wiegen • Handelsnamen von Arzneimitteln bei den Ausschlusskriterien wurden entfernt • Geringfügige Updates bei den Ausschlusskriterien gemäß Teva

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Standards wurden vorgenommen • Update in Bezug auf anerkannte Verhütungsmethoden • Zusatz, dass Begleitmedikation in CRF aufgenommen werden muss • Zusatz, dass 30 % der Patienten ihre zuvor angewendete Medikation zur Migräneprophylaxe beibehalten konnten • Zusatz, dass Patienten, die keine Migräneprophylaxe einnehmen, diese zuvor für mindesten 5 Halbwertszeiten beendeten haben mussten • Entfernen, dass akute Migräneattacken nicht mit Barbituraten oder Opioiden behandelt werden durften • Geringfüge Anpassung in Fußnoten • Spezifizierung der Zeitintervalle bei der Erfassung des PHQ und dass der PHQ-9 nur nach positivem PHQ-2 ausgefüllt wurde • Korrektur der PGIC-Skala • Zusätzliche Erfassung der UEs von besonderem Interesse (Anaphylaxie und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen) • Grundsätzliche Messung des Bilirubins bei allen Blutabnahmen • Atypische Lymphozyten wurden nicht mehr erfasst • Anpassung im Wording der Vitalparameter gemäß Teva Standards • Vervollständigen der Anweisung zu Immunogenitätstests • Update zur Handhabung und Versand von Blutproben • Deutlich machen, dass Serum, Plasma und RNA von Blutproben stammen wird • Korrektur von Rechtschreibfehlern bei der Per-protocol Population und der Definition von randomisierten Patienten • Update, dass der 1. Vergleich zwischen der monatlichen Dosierung von Fremanezumab und Placebo durchgeführt wird • Die Hierarchische Testung ist final nur im SAP beschrieben • Korrektur gemäß Teva Standards in den Abschnitten Protokolländerungen und -verletzungen • Update des Appendix A, um Neurungen bei den Medikamenten zur Migräneprophylaxe widerzuspiegeln • Hinzufügen eines Appendix B für nicht erlaubte Medikamente in der Studie • Hinzufügen eines Appendix F zur Diagnosestellung einer Anaphylaxie
7	Fallzahl	

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Phase 2b-Studie für CM betrug die mittlere Änderung der MHD zwischen 675/225/225 mg s.c. gegenüber Placebo 1,7 Tage zum Zeitpunkt 3 Monate. Eine Stichprobengröße von 867 Patienten (d. h. 289 auswertbaren Patienten pro Behandlungsgruppe) war nötig, um mit mindestens 90 %iger Power und einem Alpha-Wert von 0,05 einen Behandlungsunterschied darstellen zu können (unter der Annahme einer SD von 6,29 Tagen). Unter der Annahme, dass 15 % die doppelblinde Phase der Studie nicht zu Ende führen, wurden 340 Patienten pro Behandlungsgruppe randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Interimsanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab (monatliche Dosierung), Fremanezumab/Placebo (vierteljährliche Dosierung) oder nur Placebo randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT und wurde stratifiziert nach Geschlecht, geographische Region und prophylaktische Migränemedikation zu Baseline (Ja oder Nein).
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	Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. Diese waren bis zur Auswertung der Interimsanalyse geheim. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
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 Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der Randomisierungsliste.
11	Verblindung	

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) + b) Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben. c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: 1. ITT-Population: alle randomisierten Patienten 2. Safety Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. 3. FAS-Population: alle Patienten der ITT, die mindesten 1 Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens 1 Wirksamkeitsbewertung des primären Endpunktes nach Baseline vorliegt. 4. PP-Population: alle Patienten, die die Studie ohne wesentliche Protokollabweichungen oder Abweichungen/Versäumnisse bei der Applikation der Studienmedikation beendeten. Für Patienten mit nicht vollständigen Tagebucheinträgen wurden die fehlenden Wirksamkeitsvariablen imputiert. Endpunkte in Bezug auf die monatliche Anzahl an Tagen/Stunden: • Falls für den Patienten bei ≥ 10 Tagen ab Baseline Wirksamkeitsbewertungen vorlagen, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für < 10 Tage ab Baseline Daten vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Endpunkte in Bezug auf die wöchentliche Anzahl an Tagen mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen und MMD: • Falls für den Patienten bei ≥ 3 Tagen ab Baseline Wirksamkeitsbewertungen vorlagen, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für < 3 Tage ab Baseline Daten vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wurde die FAS-Population herangezogen (sofern nicht anders angegeben).

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Geschlecht, geographische Region und prophylaktische Migränemedikation zu Baseline als fixe Effekte sowie die Anzahl an Tagen mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen zu Baseline und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Das MMRM wurde für die kontinuierlichen Variablen „Veränderung zu Baseline“ angewendet. Fixe Effekte waren hierbei Wert zu Baseline, Behandlung, Geschlecht, geographische Region, prophylaktische Migränemedikation zu Baseline, Jahre seit Beginn der Migräne, der Monat und die Interkation Behandlung gemäß Monat. Die Patienten gingen als zufällige Effekt mit ein. Sensitivitätsanalysen wurden für fehlende Daten durchgeführt. Die Auswertung der kontinuierlichen sekundären Endpunkte sowie des HIT-6 und die Einnahme Akutmedikation erfolgte ähnlich der Analyse des primären Endpunktes. Für die Analyse des Anteils an Respondern, definiert als 50 %ige Verringerung der MHD im Vergleich zu Baseline, wurde ein Cochran-Mantel-Haeszel-Test verwendet. Die Auswertung der kontinuierlichen explorativen Endpunkte erfolgte ähnlich der Analyse des primären Endpunktes.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori geplante Subgruppen umfassten: 1. Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline (Ja vs. Nein) 2. Vortherapie Topiramat (Ja vs. Nein) 3. Vortherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A (Ja vs. Nein) 4. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre) 5. Rasse (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier) und 6. Geschlecht Zusätzlich wurde für den primären Endpunkt der Interaktionseffekt zwischen Behandlung und geographischer Region zum primären Analysemodell hinzugefügt, um explorativ zu testen, ob die Behandlungseffekte homogen über die geographischen Regionen hinweg verteilt waren. Multiple Vergleiche: Es wurde eine hierarchische Testmethode für multiple Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen angewendet (Vergleiche: monatliche Gabe Fremanezumab im Vergleich zu Placebo und vierteljährliche Gabe Fremanezumab im Vergleich zu Placebo).

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Sofern die Nullhypothese in der Primäranalyse sowohl für die monatliche als auch die vierteljährliche Gabe von Fremanezumab mit einem Alpha-Wert von 5 % abgelehnt wurde, wurden beide Vergleiche ohne Anpassung des Signifikanzniveaus als statistisch signifikant angesehen. Die sekundären Endpunkte wurden dann auf gleiche Weise in der Reihenfolge getestet, in der sie gelistet waren. Sofern die Nullhypothese für eine der Dosen bei einem Alpha-Wert von 5 % nicht abgelehnt wurde, wurde die andere Dosierung unter Verwendung eines Alpha-Wertes von 5 % / 2 = 2,5 % getestet und das sequenzielle Testen beendet. Es erfolgten keine Korrekturen für multiples Testen für die explorativen Endpunkte. Sicherheitsendpunkte, Befunde bzgl. der Verträglichkeit und Pharmakokinetische Werte wurden deskriptiv beschrieben.
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	a) Es wurden 1 130 Patienten in einem Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme mit monatlicher Dosierung (379 Patienten), vierteljährliche Dosierung (376 Patienten) und Placebo (375 Patienten) randomisiert. b) Alle 1 130 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. c) Bei 1 121 Patienten (> 99%) erfolgte eine Wirksamkeitsbewertung.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 1 130 randomisierten Patienten beendeten 1 034 Patienten (92 %) die Studie. Insgesamt 939 Patienten (83 %) nahmen an der Langzeitextensionsstudie (TEV48125-CNS-30051) teil. Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war in allen drei Gruppen gleichmäßig verteilt (9 % vs. 7 % vs. 9 % im Vergleich von Placebo vs. vierteljährlicher vs. monatlicher Dosierung). Die häufigsten Gründe für einen Behandlungsabbruch waren: • Zurückziehen der Einverständniserklärung: 33 Patienten (12 Patienten in Placebo-, 10 Patienten in vierteljährlicher Dosierungs- und 11 Patienten in monatlicher Dosierungsgruppe) • Lost to Follow-up: 25 Patienten (8 Patienten in Placebo-, 7 Patienten in vierteljährlicher Dosierungs- und 10 Patienten in monatlicher Dosierungsgruppe)

HALO (CM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• UEs: 20 Patienten (8 Patienten in Placebo-, 5 Patienten in vierteljährlicher Dosierungs- und 7 Patienten in monatlicher Dosierungsgruppe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Geplante Studiendauer: 1,5 Jahre (März 2016 bis September 2017) Dauer der Patiententeilnahme an der Studie: 16 Wochen Geplante Run-In-Phase: 28 Tage Letzter Studienbesuch (EOT): 4 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 16 Wochen
a: nach CONSORT 2010.		

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

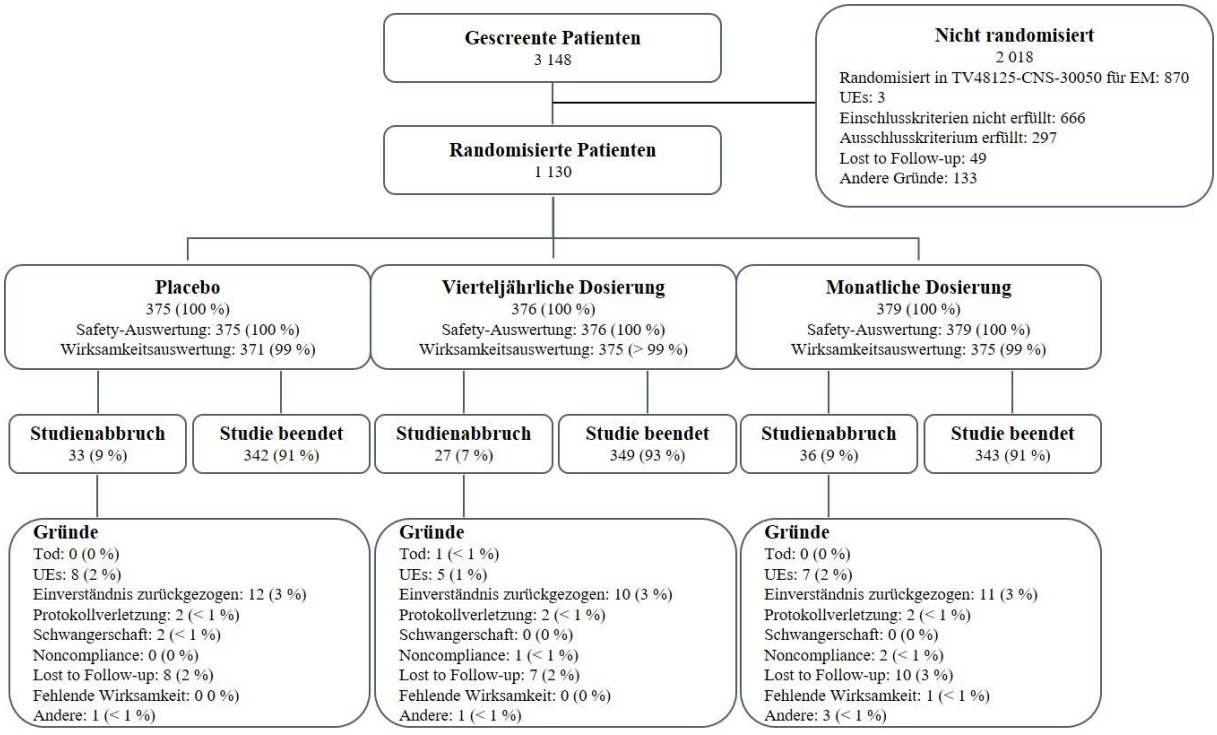


Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie HALO (CM)

Tabelle 4-923 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TEV48125-CNS-30050 (HALO – EM)

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von s.c. verabreichtem Fremanezumab (TEV-48125, LBR-101, PF-04427429, RN307) in 2 verschiedenen Dosen im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit EM. Innerhalb der doppelblinden Phase wurde auf Gleichheit von monatlich oder vierteljährlich verabreichtem Fremanezumab in folgender Dosierung geprüft: 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit EM. Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer 12-wöchigen Behandlungsphase und einer abschließenden Bewertung (EOT) 4 Wochen nach der 3. Dosis der Studienmedikation. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab, Fremanezumab/Placebo oder Placebo randomisiert. Die gesamte Studiendauer betrug 16 Wochen. Einer Subgruppe von Patienten (nicht mehr als 30 % der Gesamtpopulation) war es erlaubt, eine begleitende Migräneprophylaxe einzunehmen und während der gesamten Studie unverändert fortzuführen (d. h. ab dem Screening-Besuch bis zum Ende der letzten Studienbewertungen). Den Patienten war es erlaubt, akute Migräneattacken bei Bedarf mit Medikamenten zu behandeln. Erlaubte Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe: • Beta-Blocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol • Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen • Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin • Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat und Divalproat

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		Die Stratifizierung erfolgte anhand des Geschlechts, der geographischen Region und dem Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patienten an einer Langzeitstudie (Studie TEV48125-CNS-30051) mit 12-monatiger doppelblinder Behandlungsphase und einem Follow-up von 6,5 Monaten teilnehmen. Sofern der Patient nicht an der Langzeitstudie teilnehmen wollte, erfolgte ein Follow-up nach 7,5 Monaten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 1 Amendment zum Original-Studienprotokoll vom 21. Oktober 2015. Amendment 1 (30. März 2016): 3 Patienten randomisiert/eingeschlossen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: a) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren mit Vorliegen der Diagnose Migräne im Alter von ≤ 50 Jahren b) Schriftliche Einverständniserklärung c) Der Patient weist eine Migräne gemäß der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3) [40] auf oder eine klinische Beurteilung lässt eine Migräne-Diagnose vermuten (nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose) für ≥ 12 Monate vor dem Screening. d) Erfüllung der folgenden EM-Kriterien während der 28-tägigen Run-in-Phase: • Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 6 bis ≤ 14 Tagen • Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 4 Tagen: • ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1) • ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2) • Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) • In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln. e) Kein Gebrauch von prophylaktischen Migränearzneimitteln (d. h. mindestens 5 Halbwertszeiten) 70 % der Patienten war es nicht erlaubt folgende Arzneimittel einzunehmen: • Beta-Blocker: Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Nadolol und Timolol • Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		• Antidepressiva: Amitriptylin, Venlafaxin, Nortriptylin, Duloxetin • Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat, Carbamazepin und Divalproat • Angiotensin Rezeptorblocker: Candesartan und Lisinopril • Clostridium botulinum Toxin Typ A: Botox • Triptane/Ergot-Derivate: als prophylaktische Migränemedikation • NSAIDs: als Migräneprophylaxe oder sofern täglich angewendet • Eingriff/Intervention zur Migräneprophylaxe • Nervenblockade im Kopf und Hals Alle aufgeführten Arzneimittel sind als topische Darreichungsform oder als Augentropfen zugelassen. Andere Arzneimittel in den gleichen Klassen, die nicht in dieser Liste enthalten sind, sind zulässig. <u>oder</u> Gebrauch von nicht mehr als einem Migränearzneimittel (siehe oben „Erlaubte Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe“) 30 % der Patienten war es erlaubt folgende Arzneimittel einzunehmen: • Beta-Blocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol • Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen • Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin • Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat und Divalproat <u>oder</u> Gebrauch von Arzneimitteln zur Therapie anderer Erkrankungen (z. B. Gebrauch von Propranolol für Hypertonie) mit stabiler Dosis für mindestens 2 Monate vor Beginn der 28-tägigen Run-in-Phase. f) Körpergewicht ≥ 45 kg bis ≤ 120 kg und BMI zwischen 17,5 bis 37,5 kg/m² (einschließlich) g) Alle Patienten im gebärfähigen Alter müssen hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden: • Frauen müssen operativ steril sein, dokumentiert anhand von Hysterektomie, bilateraler Ovarektomie oder Ligation beider Eierstöcke oder postmenopausal (mindestens 1 Jahr seit der letzten Menstruation und FSH über 35 U/L).

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		• Männer müssen operativ steril sein, dokumentiert anhand von Vasektomie. • Bei potentiell gebärfähigem Partner: gemeinsame Anwendung hochwirksamer Methoden zur Empfängnisverhütung während der gesamten Studiendauer sowie 7,5 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation • Sexuelle Abstinenz ist lediglich als hochwirksame Verhütungsmethode anerkannt, sofern auf heterosexuellen Verkehr verzichtet wird. Zeitweise Abstinenz (z. B. der Verzicht anhand des Kalenders, Eisprungs, symptothermal oder nach dem Eisprung), Abstinenz während der Studie oder Coitus interruptus sind keine zugelassenen Verhütungsmethoden. h) Frauen weisen einen negativen Serumtest auf humanes β-HCG bei Screening auf (bestätigt durch Schwangerschaftstest im Urin zu Baseline). i) Patient füllt das elektronische Kopfschmerz-Tagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 24 von 28 Tagen aus (~ 85 % Compliance). j) Der Patient befindet sich nach Einschätzung des Prüfarztes in einer guten gesundheitlichen Verfassung, definiert anhand der medizinischen und psychiatrischen Krankengeschichte, körperlichen Untersuchungen, EKG, Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse. k) Der Patient muss gewillt und in der Lage sein, die Anforderungen innerhalb der Studie zu verstehen und umzusetzen sowie während der Studiendauer am jeweiligen Studienzentrum in Behandlung zu bleiben und die Follow-up-Untersuchungen wahrzunehmen. Ausschlusskriterien: a) Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 4 Monaten vor Screening b) Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Kodein) oder Barbiturate (einschließlich Butalbital/Aspirin/Koffein, Butalbital/Paracetamol/Koffein oder andere Kombinationen mit Butalbital) enthalten an mehr als 4 Tagen pro Monat für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen c) Therapieversager (mangelnde Wirksamkeit), die zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf 2 oder mehr der folgenden Arzneimittelcluster zur Behandlung von EM in ausreichender therapeutischer Dosis und Verwendung für mindestens 3 Monate zeigten: • Cluster A: Divalproex-Natrium und Natriumvalproat • Cluster B: Flunarizin und Pizotifen

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		• Cluster C: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin • Cluster D: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol d) Der Patient hat in den 2 Monaten vor Screening einen Eingriff/eine Intervention (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) gegen Migräne. e) Klinisch signifikante hämatologische, kardiale, renale, endokrine, pulmonale, gastrointestinale, urogenitale, neurologische, hepatische oder okulare Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten. f) Nachweis oder Vorgeschichte klinisch signifikanter psychischer Probleme. Hierzu zählen jegliche Suizidversuche in der Vergangenheit oder gegenwärtige Suizidgedanken mit konkretem Plan in den letzten 2 Jahren. g) Vorgeschichte klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankungen oder vaskulärer Ischämien [wie myokardialer, neurologischer (z. B. zerebraler Ischämie), peripherer Extremitätenischämie oder anderer ischämischer Ereignisse] oder thromboembolischer Ereignisse (arterielle oder venöse thrombotische oder embolische Ereignisse) wie Schlaganfall (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken), tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie h) Bekannte Infektion mit HIV, Tuberkulose oder eine chronische Hepatitis B- oder C-Infektion i) Vormalige oder akute Krebserkrankung, mit Ausnahme eines angemessen behandelten Nichtmelanom-Hautkrebses in den letzten 5 Jahren j) Schwangere oder stillende Frauen k) Vorgeschichte von Überempfindlichkeitsreaktionen auf injizierte Proteine, einschließlich monoklonaler Antikörper l) Teilnahme an einer klinischen Studie mit einer neuen chemischen Substanz oder einem verschreibungspflichtigen Arzneimittel innerhalb von 2 Monaten vor Einnahme der Studienmedikation oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Wert höher ist m) Jegliche vorherige Exposition gegenüber monoklonalen Antikörpern, welche den CGRP-Pfad als Ziel haben (AMG 334, ALD304, LY2951742 oder Fremanezumab) n) Jeglicher klinisch signifikante Befund im 12-Kanal-EKG beim Screening nach Ermessen des Prüfarztes o) Jeglicher Befund, einschließlich Serumuntersuchungen, Hämatologie-, Gerinnungs- und Urinwerte, welcher nach Ermessen des Prüfarztes eine klinisch signifikante Abweichung von der Norm darstellt (Tests können zur Bestätigung der Abweichung wiederholt werden)

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		p) Hepatische Enzyme (ALT, AST und ALP) liegen > 1,5-fach über ULN nach Bestätigung in einem Wiederholungstest oder vermutete hepatozelluläre Schädigung, welche die Kriterien für Hy's Law beim Screening erfüllt q) Serumkreatinin > 1,5-fach über ULN, klinisch signifikante Proteinurie oder Hinweise auf eine Nierenerkrankung beim Screening r) Alkohol- oder anderweitiger Drogenmissbrauch in den letzten 2 Jahren vor Screening oder Drogenabhängigkeit in den letzten 5 Jahren s) Patient kann nach Meinung seines behandelnden Arztes oder Therapeuten oder des Prüfarztes aus folgenden Gründen nicht an der Studie teilnehmen oder sie erfolgreich beenden: • mental oder im rechtlichen Sinne unfähig oder nicht in der Lage, sein Einverständnis zur Studienteilnahme zu geben, • aufgrund administrativer oder rechtlicher Urteile in Haft, unter Vormundschaft oder aufgrund einer Einlieferung in ein Sanatorium oder eine Sozialeinrichtung, • Unerreichbarkeit im Falle eines Notfalls, • der Patient ist nach Ermessen des Prüfarztes aufgrund eines anderen Zustandes ungeeignet für den Studieneinschluss. t) Patient ist ein direkt in die Studie involvierter Angestellter eines Studienzentrums oder des Sponsors oder ist verwandt mit einem Angestellten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 123 Zentren in neun Ländern durchgeführt. Finnland, Israel, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, USA Die Studie wird durchgeführt von: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 41 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 United States of America Untersuchungsleiter: Ernesto Aycardi, MD, Vice President, Klinische Entwicklung Therapeutischer Bereich Kopf, Migräne und Kopfschmerzen, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es gab 3 Behandlungsgruppen: 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen) Patienten, die in die Fremanezumab-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml eine s.c. Injektion von 1,5 ml (entspricht 225 mg) bzw. 3x1,5 ml (entspricht 675 mg). Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, erhielten alle 4 Wochen s.c. Placebo.
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 durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline (28-tägige Run-in-Phase) Sekundäre Endpunkte (gegenüber Baseline): • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten • Mittlere Veränderung im MIDAS 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) Explorative Endpunkte (gegenüber Baseline): • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger und 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger und 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		• Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Topiramat anwendeten • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Clostridium botulinum Toxin Typ A anwendeten • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 2. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der letzten (3.) Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach jeder Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger, 75 %iger und 100 %iger Reduktion der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung. • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger und 75 %iger Reduktion der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Topiramat anwendeten • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit Clostridium botulinum Toxin Typ A anwendeten • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		• Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Veränderung im MSQoL in den 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im EQ-5D-5L 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im PHQ-2 und PHQ-9 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung (Baseline entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im WPAI 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung. • Mittlere Veränderung im PGIC Skala 4 Wochen nach der 1., 2. und 3. Fremanezumab-Anwendung Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Auftreten von UEs während der Studie • Abnorme 12-Kanal-EKG-Messung • Veränderung zu Baseline in den Vitalparametern (systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, Temperatur und Atemfrequenz) • Veränderung zu Baseline in klinischen Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse) • Abnorme körperliche Untersuchungen • Abnormalitäten bzgl. der lokalen Verträglichkeit an der Injektionsstelle (Erythem, Verhärtung, Ekchymose) und Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle • Suizidversuche oder Suizidgedanken gemessen anhand eC-SSRS Biomarker-Endpunkte: • Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und Ansprechen der Kopfschmerzen, spezifische klinische Migränemerkmale und UEs gegenüber der Studienmedikation • Mittlere Veränderung zu Baseline im Vergleich zur Behandlung, Migränebeginn/-schwere, Ansprechen (Responder vs. Non-Responder) • Zusammenhang zwischen explorativen Biofluid-Biomarkern und der Fremanezumab-Konzentrationen

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Vorgenommene Änderung: Adressänderungen und Änderungen in der Zuständigkeit von Personen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt wurden 768 Patienten randomisiert um letztlich 675 Patienten (225 auswertbaren Patienten pro Behandlungsgruppe) zu erreichen, die die Studie beenden. Unter der Annahme, dass 12 % die doppelblinde Phase der Studie nicht zu Ende führen und bei mindestens 90 %iger Power und einem Alpha-Wert von 0,05 führt dies dazu einen Behandlungsunterschied von 1,6 Tagen darstellen zu können (unter der Annahme einer SD von 5,2 Tagen).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Interimsanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab (monatliche Dosierung), Fremanezumab/Placebo (vierteljährliche Dosierung) oder nur Placebo randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT und wurde stratifiziert nach Geschlecht, geographische Region und prophylaktische Migränemedikation zu Baseline (Ja oder Nein).
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	Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. Diese waren bis zur Auswertung der Interimsanalyse geheim. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
10	Randomisierung, Durchführung	Die Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der Randomisierungsliste.

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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) + b) Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben. c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: 1. ITT-Population: alle randomisierten Patienten 2. Safety Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. 3. FAS-Population: alle Patienten der ITT, die mindesten 1 Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens 1 Wirksamkeitsbewertung des primären Endpunktes nach Baseline vorliegt 4. PP-Population: alle Patienten, die die Studie ohne wesentliche Protokollabweichungen oder Abweichungen/Versäumnisse bei der Applikation der Studienmedikation beendeten. Für Patienten mit nicht vollständigen Tagebucheinträgen wurden die fehlenden Wirksamkeitsvariablen imputiert. Endpunkte in Bezug auf die monatliche Anzahl an Tagen/Stunden: • Falls für den Patienten bei ≥ 10 Tagen ab Baseline Wirksamkeitsbewertungen vorlagen, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für < 10 Tage ab Baseline Daten vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert.

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		Endpunkte in Bezug auf die wöchentliche Anzahl an Tagen mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen und MMD: • Falls für den Patienten bei ≥ 3 Tagen ab Baseline Wirksamkeitsbewertungen vorlagen, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für < 3 Tage ab Baseline Daten vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wurde die FAS-Population herangezogen (sofern nicht anders angegeben). Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Geschlecht, geographische Region und prophylaktische Migränemedikation zu Baseline als fixe Effekte sowie die Anzahl an Tagen mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen zu Baseline und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten. Das MMRM wurde für die kontinuierlichen Variablen „Veränderung zu Baseline“ angewendet. Fixe Effekte waren hierbei Wert zu Baseline, Behandlung, Geschlecht, geographische Region, prophylaktische Migränemedikation zu Baseline, Jahre seit Beginn der Migräne, der Monat und die Interkation Behandlung gemäß Monat. Die Patienten gingen als zufällige Effekt mit ein. Sensitivitätsanalysen wurden für fehlende Daten durchgeführt. Die Auswertung der kontinuierlichen sekundären Endpunkte sowie des HIT-6 und die Einnahme Akutmedikation erfolgte ähnlich der Analyse des primären Endpunktes. Für die Analyse des Anteils an Respondern, definiert als 50 %ige Verringerung der MHD im Vergleich zu Baseline, wurde ein Cochran-Mantel-Haeszel-Test verwendet. Die Auswertung der kontinuierlichen explorativen Endpunkte erfolgte ähnlich der Analyse des primären Endpunktes.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori geplante Subgruppen umfassten: 1. Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline (Ja vs. Nein) 2. Vortherapie Topiramat (Ja vs. Nein) 3. Vortherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A (Ja vs. Nein) 4. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre) 5. Rasse (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier) und 6. Geschlecht Zusätzlich wurde für den primären Endpunkt der Interaktionseffekt zwischen Behandlung und geographischer Region zum primären Analysemodell hinzugefügt, um explorativ zu testen, ob die Behandlungseffekte homogen über die geographischen Regionen hinweg verteilt waren.

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		Multiple Vergleiche: Es wurde eine hierarchische Testmethode für multiple Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen angewendet (Vergleiche: monatliche Gabe Fremanezumab im Vergleich zu Placebo und vierteljährliche Gabe Fremanezumab im Vergleich zu Placebo). Sofern die Nullhypothese in der Primäranalyse sowohl für die monatliche als auch die vierteljährliche Gabe von Fremanezumab mit einem Alpha-Wert von 5 % abgelehnt wurde, wurden beide Vergleiche ohne Anpassung des Signifikanzniveaus als statistisch signifikant angesehen. Die sekundären Endpunkte wurden dann auf gleiche Weise in der Reihenfolge getestet, in der sie gelistet waren. Sofern die Nullhypothese für eine der Dosen bei einem Alpha-Wert von 5 % nicht abgelehnt wurde, wurde die andere Dosierung unter Verwendung eines Alpha-Wertes von 5 % / 2 = 2,5 % getestet und das sequenzielle Testen beendet. Es erfolgten keine Korrekturen für multiples Testen für die explorativen Endpunkte. Sicherheitsendpunkte, Befunde bzgl. der Verträglichkeit und Pharmakokinetische Werte wurden deskriptiv beschrieben.
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	a) Es wurden 875 Patienten in einem Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme mit monatlicher Dosierung (290 Patienten), vierteljährliche Dosierung (291 Patienten) und Placebo (294 Patienten) randomisiert. b) 874 Patienten (> 99 %) erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. c) Bei 747 Patienten (85 %) erfolgte eine Wirksamkeitsbewertung.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 875 randomisierten Patienten beendeten 791 Patienten (90 %) die Studie. Insgesamt 686 Patienten (73 %) nahmen an der Langzeitextensionsstudie (TEV48125-CNS-30051) teil. Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war in allen drei Gruppen gleichmäßig verteilt (10 % vs. 9 % vs. 10 % im Vergleich von Placebo vs. vierteljährlicher vs. monatlicher Dosierung). Die häufigsten Gründe für einen Behandlungsabbruch waren:

HALO (EM)-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		• Zurückziehen der Einverständniserklärung: 26 Patienten (5 Patienten in Placebo-, 8 Patienten in vierteljährlicher Dosierungs- und 13 Patienten in monatlicher Dosierungsgruppe) • Lost to Follow-up: 25 Patienten (12 Patienten in Placebo-, 9 Patienten in vierteljährlicher Dosierungs- und 4 Patienten in monatlicher Dosierungsgruppe) • UEs: 16 Patienten (7 Patienten in Placebo-, 5 Patienten in vierteljährlicher Dosierungs- und 4 Patienten in monatlicher Dosierungsgruppe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Geplante Studiendauer: 1,5 Jahre (März 2016 bis April 2017) Dauer der Patiententeilnahme an der Studie: 16 Wochen Geplante Run-In-Phase: 28 Tage Letzter Studienbesuch (EOT): 4 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 16 Wochen
a: nach CONSORT 2010.		

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

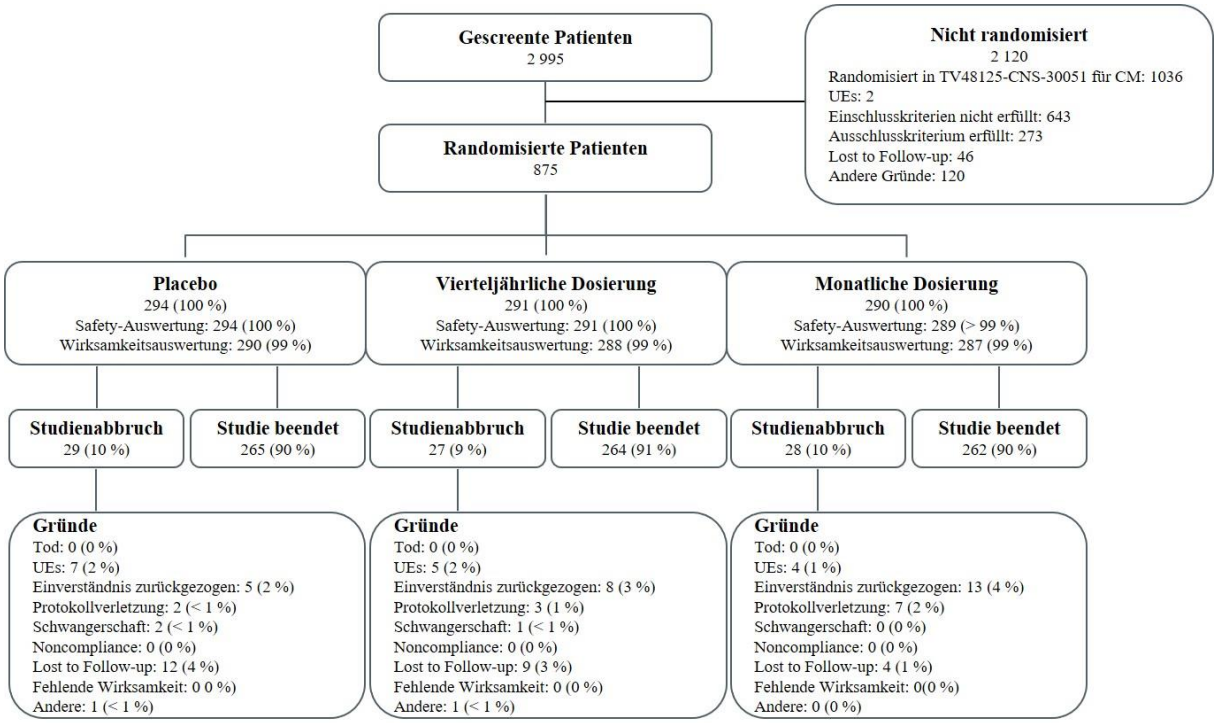


Abbildung 4-17: Patientenfluss der Studie HALO (EM)

Tabelle 4-924 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TEV48125-CNS-30068 (FOCUS)

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von monatlich oder vierteljährlich subkutan (s.c.) verabreichtem Fremanezumab (TEV-48125, LBR-101, PF-04427429, RN307) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit chronischer (CM) oder episodischer Migräne (EM) mit dokumentiertem, unzureichendem Ansprechen auf 2 − 4 Klassen vorheriger prophylaktischer Medikationen. Ein Teil der Patienten (mindestens 120) wies ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel sowie Valproinsäure auf. Das unzureichende Ansprechen musste innerhalb der letzten 10 Jahre stattgefunden haben (gemäß Krankenakte oder Bestätigung des behandelnden Arztes). Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer jeweils 3-monatigen Behandlungs- und Open-label-Phase und einer anschließenden 6-monatigen Follow-up-Phase. Innerhalb der doppelblinden Phase wurde auf Gleichheit von monatlicher Dosierung Fremanezumab gegenüber Placebo bzw. vierteljährlicher Dosierung gegenüber Placebo in folgender Dosierung geprüft: **CM-Patienten** <u>12-wöchige doppelblinde Phase:</u> 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von à 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 3 Dosen oder 2. Vierteljährliche[34] Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen) **EM-Patienten** <u>12-wöchige doppelblinde Phase:</u> 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von à 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 3 Dosen oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)

[34] Die vierteljährliche Dosierung wird im Rahmen der Studie einmalig verabreicht (1 Dosis im Zeitraum 3 Monate).

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Open-label-Phase bei CM- und EM-Patienten: 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM oder EM, die zum Zeitpunkt des Screenings ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel in den letzten 10 Jahren zeigten. Ein Teil der Patienten zeigte auf 2 – 3 Klassen vorheriger prophylaktischer Behandlungen und zusätzlich Valproinsäure ein unzureichendes Ansprechen in den letzten 10 Jahren. Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer jeweils 3-monatigen Behandlungs- und Open-label-Phase und einer anschließenden 6-monatigen Follow-up-Phase. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab mit Initialdosis 675 mg s.c. (vierteljährliche Dosierung) oder Initialdosis 225 mg s.c. (monatliche Dosierung) und jeweils Erhaltungsdosis 225 mg oder Placebo randomisiert. Die Open-label-Phase begann nach Woche 12. Der Follow-up begann nach der letzten Fremanezumab-Gabe in Woche 24 oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die gesamte Studiendauer betrug 50 Wochen. Die Stratifizierung erfolgte anhand des Migränetyps (CM oder EM), Geschlecht, geographische Region und einer Gruppe besonderer Therapieversager, definiert als Patienten, die ein dokumentiertes, unzureichendes Ansprechen auf Valproinsäure sowie 2 – 3 weitere Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel zeigten. Die geplante Interimsanalyse erfolgte nach Beendigung der doppelblinden Behandlungsperiode des letzten Patienten. Der finale Data-lock erfolgte nach Ende der Open-label-Phase.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 1 Amendment zum Original-Studienprotokoll vom 27. Juli 2017. Amendment 1 (23. Oktober 2017): vor Behandlungsstart Kein Patient randomisiert/eingeschlossen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: a) Schriftliche Einverständniserklärung b) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren c) Vorliegen der Diagnose Migräne, im Alter von ≤ 50 Jahren d) Die Teilnehmer befinden sich nach Einschätzung des Prüfarztes in einer guten gesundheitlichen Verfassung, definiert anhand der medizinischen und psychiatrischen Krankengeschichte, körperlichen Untersuchungen, Labortests und

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**

		Elektrokardiogramm (EKG).
		e) Körpergewicht ≥ 45 kg und Body Mass Index (BMI) zwischen 17,5 bis 34,9 kg/m² (einschließlich)
		f) Der Patient weist eine Migräne gemäß der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen [International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3 Kriterien [40] auf oder eine klinische Beurteilung lässt eine Migräne-Diagnose vermuten (nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose) für ≥ 12 Monate vor dem Screening
		g) Erfüllung der folgenden CM- oder EM-Kriterien während der 28-tägigen Run-in-Phase:
		Patienten mit CM
		• Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen
		• Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 8 Tagen:
		  • ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1)
		  • ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2)
		  • Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist)
		  • In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln.
		Patienten mit EM
		• Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 6 und < 15 Tagen
		• Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 4 Tagen:
		  • ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1)
		  • ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2)
		  • Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist)
		  • In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln.
		h) Dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel in den letzten 10 Jahren (dokumentiert in der Krankenakte oder durch Bestätigung des behandelnden Arztes) zum Zeitpunkt des Screenings. Ein unzureichendes Ansprechen auf prophylaktische Migränearzneimittel (einschließlich Valproinsäure) ist definiert als:
		  • keine klinisch bedeutsame Verbesserung nach Ermessen des behandelnden Arztes nach mindestens 3-monatiger Therapie mit stabiler Dosis gemäß geltenden Landesrichtlinien zur Migräneprophylaxe
		  • oder bei Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE)

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• oder wenn die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung des Patienten ist Die 3-Monatsfrist gilt nicht, wenn das Arzneimittel nicht verträglich oder kontraindiziert ist. Sofern Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botox) als vorherige prophylaktische Medikation eingesetzt wurde, müssen mindestens 2 Injektionen verabreicht und 3 Monate seit der letzten Injektion vor dem Screening vergangen sein. i) Einverständnis des Patienten, keine Migräneprophylaxe während der Run-in-, der doppelblinden Behandlungsphase sowie der Open-label-Phase zu initiieren. Zum Zeitpunkt des Screenings müssen mindestens 5 Halbwertszeiten der vorherigen Migränemedikation verstrichen sein. j) Weitere verschreibungspflichtige Arzneimittel müssen zum Zeitpunkt des Screenings mindestens für 2 Monate stabil dosiert sein und unverändert während der doppelblinden Behandlungsphase bleiben. k) Patient füllt das elektronische Kopfschmerztagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 24 Tagen aus (~ 85 % Compliance). l) Frauen weisen einen negativen Serumtest auf humanes Choriongonadotropin (β-HCG) auf, sind steril oder postmenopausal zum Zeitpunkt des Screenings. m) Frauen im gebärfähigen Alter, deren Partner potenziell fertil sind, müssen hochwirksame Verhütungsmethoden über die gesamte Studiendauer (d. h. mit Beginn des Screenings) und den Follow-up-Zeitraum sowie 6 Monate nach Absetzen der Studienmedikation anwenden. n) Männer müssen steril sein oder, falls sie potentiell fertil/reproduktionsfähig sind [nicht operativ (z. B. Vasektomie) oder von Geburt an steril sind, müssen sie gemeinsam mit ihren potentiell gebärfähigen weiblichen Partnern geeignete Methoden zur Empfängnisverhütung während der gesamten Studiendauer sowie 6 Monate nach Absetzen der Studienmedikation anwenden. o) Der Patient muss gewillt und in der Lage sein, die Anforderungen innerhalb der Studie zu verstehen und umzusetzen sowie während der Studiendauer am jeweiligen Studienzentrum in Behandlung zu bleiben und die Follow-up-Untersuchungen wahrzunehmen. Ausschlusskriterien: a) Einnahme von Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe (unabhängig von der medizinischen Indikation) seit mehr als 5 Tage zum Zeitpunkt des Screenings und der Wunsch, diese Medikation fortzuführen. b) Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 3 Monaten vor Screening

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		c) Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Kodein) oder Barbiturate [einschließlich Butalbital/Aspirin/Koffein (Fiorinal®, Actavis plc)], Butalbital/Paracetamol/Koffein (Fioricet®, Cardinal Health) oder andere Kombinationen mit Butalbital enthalten an mehr als 4 Tagen innerhalb der Screeningphase für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen d) Patient hat in den 2 Monaten vor Screening einen Eingriff/eine Intervention (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) gegen Migräne. e) Einnahme von Triptanen/Ergot-Derivaten als Migräneprophylaxe f) Nahezu tägliche Anwendung nicht-steroidaler Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) als Migräneprophylaxe. Hinweis: Niedrig dosiertes Aspirin (z. B. 81 mg) zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist erlaubt. g) Der Patient leidet an mehr als 80 % des Tages (Wachphase) ununterbrochen an Kopfschmerzen und hat weniger als 4 Tage pro Monat keine Kopfschmerzen. Tägliche Kopfschmerzen sind akzeptabel, sofern der Patient diese an 80 % oder weniger des Tages (Wachphase) verspürt. h) Klinisch signifikante hämatologische, kardiale, renale, endokrine, pulmonale, gastrointestinale, urogenitale, neurologische, hepatische oder okulare Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten. i) Nachweis oder Vorgeschichte klinisch signifikanter psychischer Probleme, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten, an der Studie teilzunehmen, gefährden könnten oder beeinträchtigen würden. Hierzu zählen schwere Depressionen, Panikattacken, allgemeine Angststörungen, jegliche Suizidversuche in der Vergangenheit oder gegenwärtige Suizidgedanken entsprechend der electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale (eC-SSRS). j) Vorgeschichte klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankungen oder vaskulärer Ischämien [wie myokardialer, neurologischer (z. B. zerebraler Ischämie), peripherer Extremitätenischämie oder anderer ischämischer Ereignisse] oder thromboembolischer Ereignisse (arterielle oder venöse thrombotische oder embolische Ereignisse) wie Schlaganfall (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken), tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie. k) Vorgeschichte einer Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Tuberkulose oder eine chronische Hepatitis B- oder C-Infektion l) Vormalige oder akute Krebserkrankung, mit Ausnahme eines angemessen behandelten Nichtmelanom-Hautkrebses in den letzten 5 Jahren m) Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, welche planen während des Studienverlaufs schwanger zu werden. n) Teilnahme an einer klinischen Studie mit einer neuen

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		chemischen Substanz oder einem verschreibungspflichtigen Arzneimittel innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening (oder 3 Monate bei biologischen Präparaten, wenn die Halbwertszeit dieser unbekannt ist oder 5 Halbwertszeiten beträgt, je nachdem, welcher Wert höher ist) oder die derzeitige Teilnahme an einer anderen Studie eines Prüfpräparates (oder eines medizinischen Geräts) o) Jegliche vorherige Exposition gegenüber monoklonalen Antikörpern, welche den Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Pfad als Ziel haben (AMG 334, ALD304, LY2951742 oder Fremanezumab) p) Jeglicher klinisch signifikante Befund im 12-Kanal-EKG beim Screening nach Ermessen des Prüfarztes q) Jeglicher Befund, einschließlich Serumuntersuchungen, Hämatologie-, Gerinnungs- und Urinwerte, welcher nach Ermessen des Prüfarztes eine klinisch signifikante Abweichung von der Norm darstellt (Tests können zur Bestätigung der Abweichung wiederholt werden). r) Hepatische Enzyme (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase und alkalische Phosphatase) liegen > 1,5-fach über der Obergrenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN) nach Bestätigung in einem Wiederholungstest oder vermutete hepatozelluläre Schädigung, welche die Kriterien für Hy's Law beim Screening erfüllt. s) Serumkreatinin > 1,5-fach über ULN, klinisch signifikante Proteinurie oder Hinweise auf eine Nierenerkrankung beim Screening t) Alkohol- oder anderweitiger Drogenmissbrauch in den letzten 2 Jahren vor Screening u) Drogenabhängigkeit in den letzten 5 Jahren vor Screening v) Patient kann nach Meinung seines behandelnden Arztes oder Therapeuten oder des Prüfarztes aus folgenden Gründen nicht an der Studie teilnehmen oder sie erfolgreich beenden: • mental oder im rechtlichen Sinne unfähig oder nicht in der Lage, sein Einverständnis zur Studienteilnahme zu geben, • aufgrund administrativer oder rechtlicher Urteile in Haft, unter Vormundschaft oder aufgrund einer Einlieferung in ein Sanatorium oder eine Sozialeinrichtung, • Unerreichbarkeit im Falle eines Notfalls, • der Patient ist nach Ermessen des Prüfarztes aufgrund eines anderen Zustandes ungeeignet für den Studieneinschluss. w) Patient ist ein direkt in die Studie involvierter Angestellter eines Studienzentrums oder des Sponsors oder ist verwandt mit einem Angestellten. x) Patient wurde zuvor als ungeeignet für die Studie beurteilt.

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 98 Zentren in 14 Ländern durchgeführt. Länder: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika Die Studie wird durchgeführt von: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 41 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 United States of America Untersuchungsleiter: Prof. Michel Ferrari, MD, PhD, Professor für Neurologie, Leiden Universität, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Niederlande
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es gab 3 Behandlungsgruppen pro Migränetyp: **CM-Patienten** 12-wöchige doppelblinde Phase: 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von à 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 3 Dosen oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen) **EM-Patienten** 12-wöchige doppelblinde Phase: 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von à 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 3 Dosen oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen) 12-wöchige Open-label-Phase CM- und EM-Patienten: 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen Patienten, die in die Fremanezumab-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml eine s.c. Injektion von 1,5 ml (entspricht 225 mg) bzw.

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		3x1,5 ml (entspricht 675 mg). Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, erhielten alle 4 Wochen s.c. Placebo.
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 durchschnittlichen monatlichen Migränetagen (MMD) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline Baseline-Definition: Ist die Run-in-Phase größer oder kleiner als 28 Tage, wurden die Baselinewerte für die Berechnung der monatlichen Veränderung der Wirksamkeitsvariablen auf 28 Tage normalisiert. Baselinewerte für die Berechnung der wöchentlichen Veränderung der Wirksamkeitsvariablen wurden auf 7 Tage normalisiert. Sekundäre Endpunkte (gegenüber Baseline): • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Auftreten von UEs während der Studie • Klinische Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse) • Messung der Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, orale Temperatur, Pulsfrequenz) bei jedem Besuch. Hinweis: Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz werden bei Verdacht einer Anaphylaxie und schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gemessen. • 12-Kanal-EKG-Messung • Gebrauch von Begleitmedikation gegen UEs während der Studie • Anteil (%) der Patienten, die aufgrund von UEs die Studie nicht beenden • Klinisch signifikante Veränderungen in Bezug auf körperliche Untersuchungen, einschließlich dem Körpergewicht • Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Suizidversuche oder Suizidgedanken gemessen anhand eC-SSRS Explorative Endpunkte innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase: • Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) für mindestens einen Monat in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Topiramat angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Clostridium botulinum Toxin Typ A angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Valproinsäure angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränemedikationen und Valproinsäure angesprochen haben • Subgruppe der Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränemedikationen und Valproinsäure angesprochen haben: Anteil dieser Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung Bei folgenden Endpunkten entspricht Baseline Tag 0: • Mittlere Veränderung im 6-Item Headache Impact Test (HIT-6) 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im Migraine Disability Assessment (MIDAS) Fragebogen 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der Lebensqualität, gemessen anhand des Migraine-Specific Quality of Life (MSQoL) Fragebogens 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung des Gesundheitsstatus, gemessen anhand des EuroQol-5 Dimension (EQ-5D-5L) Fragebogens 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im Vorliegen einer Depression, gemessen anhand des Patient Health Questionnaires (PHQ-2 und PHQ-9) 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung bei Aktivitäten, gemessen anhand des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Fragebogens 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der Patientenzufriedenheit, gemessen anhand der Patient Global Impression of Change (PGIC) Skala 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung Explorative Endpunkte innerhalb der Open-label-Phase (Baseline innerhalb der 28-tägigen Run-in-Phase): • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) in den

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) für mindestens einen Monat in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Topiramat angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Clostridium botulinum Toxin Typ A angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Migränetagen in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Valproinsäure angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die kein Ansprechen auf 2 – 3 prophylaktische Medikationen und Valproinsäure in der Vergangenheit zeigten • Subgruppe der Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränemedikationen und Valproinsäure angesprochen haben: Anteil dieser Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Bei folgenden Endpunkte entspricht Baseline Tag 0: • Mittlere Veränderung im HIT-6 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im MIDAS 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im MSQoL 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung EQ-5D-5L 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im PHQ-2 und PHQ-9 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im WPAI Fragebogens 4 nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung in der PGIC Skala 4 nach der 6. Fremanezumab-Anwendung Explorative Endpunkte innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase und Open-label-Phase: • Immunogenität von Fremanezumab und die Auswirkung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) • Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen (einschließlich jene auf CGRP-Rezeptor-Ligand-Komplexen, auf Migräne-assoziierten Suszeptibilitäts-Genen, und bisher unentdeckten Loci) vs. Migränebeginn/-schwere, arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse und der Wirksamkeit von Fremanezumab • Zusammenhang zwischen exploratorischen Biofluid Biomarkern vs. Fremanezumab- Konzentrationen, unerwünschten Ereignissen und der Wirksamkeit von Fremanezumab

<table>
<tr><th colspan="3">FOCUS-Studie</th></tr>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>6b</td><td>Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung</td><td>Vorgenommene Änderung mit Begründung
<table>
<tr><th>Original</th><th>Änderung</th><th>Rationale</th></tr>
<tr><td>-</td><td>Einführung der Fußnote „Protokoll Version 2, Amendment 01, 23. Oktober 2017“</td><td>Gemäß den Anforderungen der Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)</td></tr>
<tr><td>In den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung</td><td>In den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung</td><td>Rechtschreibfehler</td></tr>
<tr><td>ADA 6 Monate (180225 Tage)</td><td>ADA 6 Monate (180 Tage)</td><td>Rechtschreibfehler</td></tr>
<tr><td></td><td>Zusatz zur manuellen Entblindung</td><td>Gemäß den Anforderungen der VHP</td></tr>
<tr><td>Blutdruck, Körperoraltemperatur</td><td>Blutdruck, orale Temperatur</td><td>Rechtschreibfehler</td></tr>
<tr><td>-</td><td>Zusatz zur Bestimmung der Stichprobengröße</td><td>Gemäß den Anforderungen der VHP</td></tr>
<tr><td>Mindestens + 10 Tage post Baseline</td><td>Mindestens 10 Tage post Baseline</td><td>Rechtschreibfehler</td></tr>
<tr><td>-</td><td>Zusatz zur Handhabung der Daten</td><td>Gemäß den Anforderungen der VHP</td></tr>
<tr><td>-</td><td>Änderung im Wording der statistischen Auswertung des primären Endpunktes, der sekundären und explorativen Endpunkte sowie der Sensitivitätsanalysen</td><td>Gemäß den Anforderungen der VHP</td></tr>
<tr><td>-</td><td>Durchführung von Subgruppenanalysen</td><td>Gemäß den Anforderungen der VHP</td></tr>
<tr><td>-</td><td>Änderung im Wording zur geplanten Interimanalyse</td><td>Gemäß den Anforderungen der VHP</td></tr>
<tr><td>Appendix „…und nur Besuch 8.“</td><td>Appendix „…und Besuch 8“</td><td>Rechtschreibfehler</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>7</td><td>Fallzahl</td><td></td></tr>
<tr><td>7a</td><td>Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?</td><td>In der Phase 2b-Studie für CM (Studie LBR-101-021) betrug die mittlere Änderung der durchschnittlichen MMD zwischen 675/225/225 mg gegenüber Placebo 2,1 Tage (SD = 5,2 Tage). In der Phase 2b-Studie für EM (Studie LBR-101-022) betrug die mittlere Änderung der durchschnittlichen MMD zwischen 225 mg s.c. gegenüber Placebo 2,7 Tage (SD = 4,1 Tage). In der Phase III-Studie für CM (Studie TEV48125-CNS-30049) betrug die durchschnittliche MMD 1,7 und 1,8 Tage für die vierteljährliche bzw. die monatliche Dosis (SD = 5,4 Tage). In der Phase III-Studie für EM (Studie TEV48125-</td></tr>
</table>

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		CNS-30050) betrug die durchschnittliche MMD 1,3 und 1,5 Tage für die vierteljährliche und die monatliche Dosis (SD = 3,4 Tage). Zusammenfassend hieraus wurde ein Behandlungsunterschied von 1,8 Tagen verwendet. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Patientenpopulation wurde von einer SD von 6 Tagen ausgegangen, um so der Komplexität und Unsicherheit dieser Studie Rechnung zu tragen. Eine Stichprobengröße von 705 auswertbaren Patienten (235 Patienten pro Behandlungsgruppe) war nötig, um mit 90 %iger Power und einem Alpha-Wert von 0,05 einen Unterschied von 1,8 Migränetagen zu zeigen (unter der Annahme einer SD von 6 Tagen). Unter der Annahme, dass 12 % die doppelblinde Phase der Studie nicht zu Ende führen, wurden 268 Patienten pro Behandlungsgruppe randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die geplante Interimsanalyse erfolgte nach Beendigung der doppelbinden Behandlungsperiode des letzten Patienten. Finaler Data-lock erfolgte nach Ende der Open-label-Phase.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab, Fremanezumab und Placebo oder nur Placebo randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mittels interactive response technology (IRT) und wurde stratifiziert nach Migränetyp (CM oder EM), Geschlecht, geographische Region und speziellen Therapieversagern (definiert als Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf Valproinsäure sowie 2 – 3 Klassen anderer prophylaktischer Migränemedikationen zeigen).
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	Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. Diese waren bis zur Auswertung der Interimsanalyse geheim. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Die Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der Randomisierungsliste.

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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) + b) Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben. c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: 1. Intention-to-treat (ITT) Population: alle randomisierten Patienten 2. Modified ITT (mITT) Population: Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die für mindestens 10 Tage nach Baseline Wirksamkeitsbewertungen zum primären Endpunkt vorliegen. 3. Per-protocol (PP) Population: Patienten der mITT-Population, die die Studie ohne wesentliche Protokollabweichungen oder Abweichungen/Versäumnisse bei der Applikation der Studienmedikation beendeten. 4. Safety Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Für Patienten mit nicht vollständigen Tagebucheinträgen wurden die fehlenden Wirksamkeitsvariablen imputiert. Falls für den Patienten für mindestens 10 Tage ab Baseline Wirksamkeitsbewertungen vorlagen, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. Lagen für weniger als 10 Tage ab Baseline Daten vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wurde die mITT-Population herangezogen. Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversagen (Ja oder Nein), Migränetyp (CM oder EM) und Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp als fixe Effekte sowie die Anzahl an Migränetagen zu Baseline und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten.

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Sensitivitätsanalysen wurden anhand multipler Imputation fehlender Migränetage innerhalb der Monate 1 bis 3 durchgeführt. Die durchschnittlichen Migränetage der Monate 1 bis 3 wurden für jeden imputierten Datensatz unter Verwendung des ANCOVA-Modells des primären Wirksamkeitsendpunktes analysiert. Die Sensitivitätsanalysen basierten auf der ITT-Population. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Mixed-Effects Repeated Measures Modells (MMRM) durchgeführt. Das MMRM-Modell beinhaltete Behandlung, Geschlecht, geographische Region und Therapieversager (Ja oder Nein), Migränetyp (CM oder EM), Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp und Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte, die Anzahl an Migränetagen zu Baseline und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten und Patient als zufälligen Effekt im Repeated-Statement der SAS-Prozedur. Diese Sensitivitätsanalyse wurde anhand der mITT-Population durchgeführt. Die Auswertung der kontinuierlichen sekundären Endpunkte erfolgte ähnlich der Analyse des primären Endpunktes. Für die Analyse des Anteils an Respondern, definiert als Verringerung der MMD um 50 % oder mehr im Vergleich zu Baseline, wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Folgende Effekte wurden berücksichtigt: Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager (Ja oder Nein) und Migränetyp (CM oder EM). Die Auswertung der kontinuierlichen explorativen Endpunkte erfolgte ähnlich der Analyse des primären Endpunktes. Für die Analyse des Anteils an Respondern in der doppelblinden Behandlungsperiode diente ein logistisches Regressionsmodell ähnlich der Analyse des dichotomen sekundären Wirksamkeitsendpunktes. Die Daten der Open-label-Phase wurden deskriptiv beschrieben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori geplante Subgruppen umfassten: 1. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre), 2. Geschlecht, 3. Geographische Region [United States of America (USA) vs. Europa], 4. Land (Länder mit weniger als 20 Patienten wurden von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen), 5. Migränetyp (CM oder EM), 6. 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie (Ja vs. Nein), 7. Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien (2 vs. 3 vs. 4), 8. Übergebrauch an Akutmedikation (Ja vs. Nein) und 9. Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline bei EM-Patienten (4 – 9 vs. 10 – 14 Tage) Zusätzlich wurde für den primären Endpunkt der Interaktionseffekt zwischen Behandlung und geographischer Region zum primären Analysemodell hinzugefügt, um explorativ zu testen, ob die Behandlungseffekte homogen über die geographischen Regionen hinweg

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		verteilt waren. Multiple Vergleiche: Für den primären sowie die sekundären Endpunkte wurde die Hochberg-Methode zusammen mit der hierarchischen Testmethode für multiple Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen angewendet (Vergleiche: monatliche Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo und vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo). Sofern die Nullhypothese in der Primäranalyse (gemäß der Methode von Hochberg) sowohl für die monatliche als auch die vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab mit einem Alpha-Wert von 5 % abgelehnt wurde, wurden beide Vergleiche ohne Anpassung des Signifikanzniveaus als statistisch signifikant angesehen. Die sekundären Endpunkte wurden dann auf gleiche Weise in der Reihenfolge getestet, in der sie gelistet waren. Sofern die Nullhypothese für eine der Dosen bei einem Alpha-Wert von 5 % nicht abgelehnt wurde, wurde die andere Dosierung unter Verwendung eines Alpha-Wertes von 5 % / 2 = 2,5 % getestet und das sequenzielle Testen beendet. Es erfolgten keine Korrekturen für multiples Testen für die explorativen Endpunkte. Sicherheitsendpunkte, Befunde bzgl. der Verträglichkeit und Pharmakokinetische Werte wurden deskriptiv beschrieben.
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	a) Es wurden 838 Patienten in einem Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme mit monatlicher Dosierung (283 Patienten), vierteljährliche Dosierung (276 Patienten) und Placebo (279 Patienten) randomisiert. b) Alle 838 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. c) Bei 837 Patienten (> 99%) erfolgten für mindestens 10 Tage nach Baseline Wirksamkeitsbewertungen zum primären Endpunkt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 838 randomisierten Patienten beendeten 807 Patienten (96 %) die doppelblinde Behandlungsphase der Studie.

FOCUS-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war in allen drei Gruppen wie folgt verteilt (5 % vs. 3 % bzw. 5 % vs. 1 % im Vergleich von Placebo vs. monatlicher Dosierung von 675/225/225 mg s.c. bzw. 225/225/225 mg s.c. vs. vierteljährlicher Dosierung). Die häufigsten Gründe für einen Behandlungsabbruch waren: • UEs: 8 Patienten (3 Patienten in Placebo-, 3 Patienten bzw. 1 Patient in monatlicher Dosierungs- und 1 Patient in vierteljährlicher Dosierungsgruppe) • Mangelnde Wirksamkeit: 2 Patienten (1 Patient in Placebo- und 1 Patient in vierteljährlicher Dosierungsgruppe) • Zurückziehen der Einverständniserklärung: 6 Patienten (1 Patient in Placebo-, 2 Patienten bzw. 2 Patienten in monatlicher Dosierungs- und 1 Patient in vierteljährlicher Dosierungsgruppe) • Protokollabweichung: 7 Patienten (5 Patienten in Placebo-, kein Patient bzw. 2 Patienten in monatlicher Dosierungsgruppe) • Mangelnde Compliance: 2 Patienten (1 Patient in Placebo- und 1 Patient in vierteljährlicher Dosierungsgruppe) • Lost to Follow-up: 1 Patient (1 Patient in Placebogruppe) • Andere Gründe: 2 Patienten (1 Patient in Placebo- und 1 Patient in monatlicher Dosierungsgruppe 675/225/225 mg s.c.)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Geplante Studiendauer: 1 Jahre (10. November 2017 bis 02. Oktober 2018) Dauer der Patiententeilnahme an der Studie: 50 Wochen Geplante Run-In-Phase: 28 Tage Letzter Studienbesuch: 4 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis Ein Follow-up Besuch ist 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis geplant.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 50 Wochen
a: nach CONSORT 2010.		

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

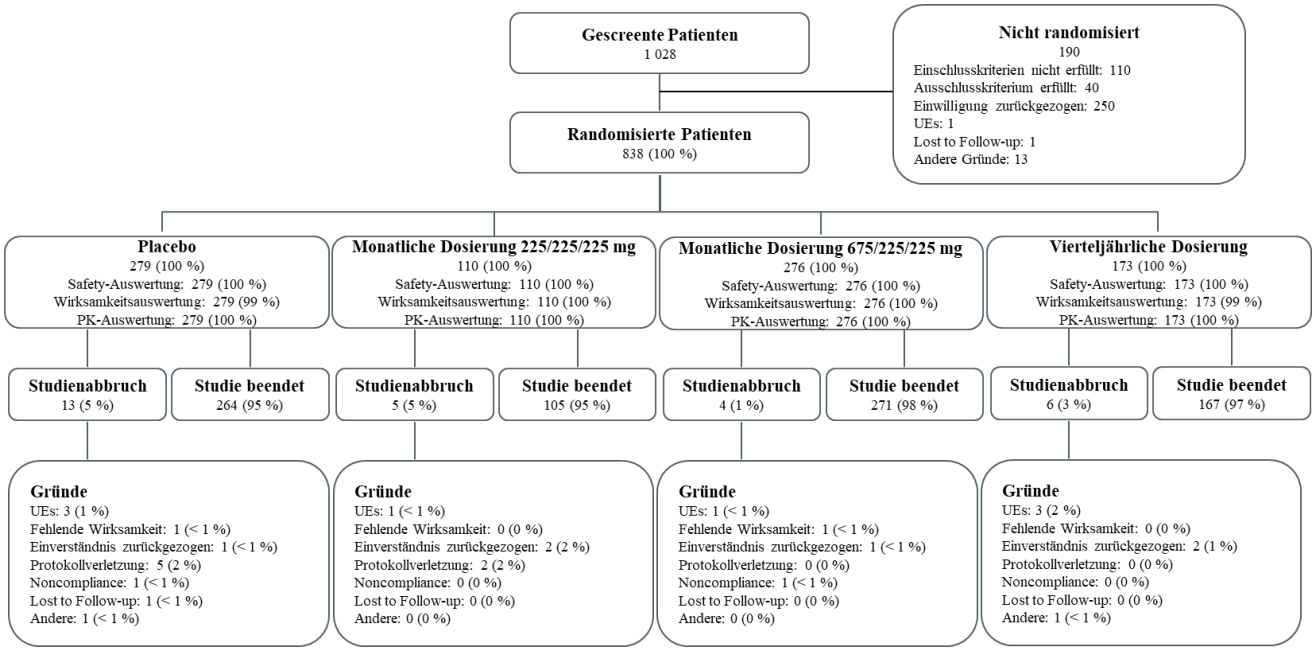


Abbildung 4-18: Patientenfluss der Studie FOCUS

Tabelle 4-925 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TEV48125-CNS-30051

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von s.c. verabreichtem Fremanezumab (TEV-48125, LBR-101, PF-04427429, RN307) bei erwachsenen Patienten mit CM und EM. Patienten, die in den Zulassungsstudien TEV48125-CNS-30049 und TEV48125-CNS-30050 in die Fremanezumab-Behandlungsgruppen randomisiert wurden, erhielten weiterhin diejenige Fremanezumab-Dosierung wie zuvor in den pivotalen Studien. Patienten, die während der beiden pivotalen Studien in die jeweiligen Placebo-Behandlungsgruppen randomisiert wurden oder Patienten, die neu in die Studie TEV48125-CNS-30051 randomisiert wurden (neue Patienten), erhielten folgende Behandlungen: CM-Patienten 1. Monatliche Dosierung: Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab (nur bei rollover von Placebo und neuen Patienten), gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen (insgesamt 11 Dosen) oder 2. Vierteljährliche Dosierung: 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen für 2 Monate und anschließender Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab alle 3 Monate Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab für 12 Monate, entspricht insgesamt 4 Dosen EM-Patienten 1. Monatliche Dosierung von 225 mg s.c. Fremanezumab für 12 Monate oder 2. Vierteljährliche Dosierung: 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen für 2 Monate und anschließender Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab (alle 3 Monate Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab für 12 Monate, entspricht insgesamt 4 Dosen)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von subkutan verabreichtem Fremanezumab zur Migräneprophylaxe. Insgesamt wurden 1 842 Patienten randomisiert. Darunter waren etwa 867 Patienten mit CM und 675 Patienten mit EM aus den pivotalen Studien (Studien TEV48125-CNS-30049 bzw. TEV48125-CNS-30050) sowie etwa 300 Patienten (von denen etwa die Hälfte eine Diagnose von CM und die andere Hälfte die Diagnose EM hatten), die nicht an den pivotalen Wirksamkeitsstudien teilgenommen haben. Die Studienpopulation setzte sich aus folgenden 3 Gruppen zusammen:

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		• Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien, • Neue Patienten (nicht aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien), • Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien, die aber nur zur Beurteilung von ADA eingeschlossen wurden. Neue Patienten (nicht aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien) dürfen bis zu zwei Begleitmedikationen für Migräne während der Studie beibehalten, vorausgesetzt, es bestand eine stabile Dosierung für mindestens zwei aufeinanderfolgender Monate zu Studienbeginn. Gleiches galt für die Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien mit Begleitmedikation (bis zu 30 % der Patienten in den zulassungsrelevanten Studien durften höchstens 1 Migräneprophylaxe einnehmen). Patienten, die zu Studienbeginn erlaubte präventive Migränemedikamente einnahmen, wurden angehalten diese ohne Änderung für die Dauer der Studie fortzuführen. Sofern das Absetzen nach Ermessen des Prüfarztes klinisch notwendig war (z. B. kein weiterer Bedarf oder Sicherheitsbedenken), konnte die Einnahme gestoppt werden. Erlaubte Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe: • Beta-Blocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol • Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen • Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin • Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat und Divalproat Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase (nur für die Gruppe der neuen Patienten), einer 12-monatigen Behandlungsphase und einer Follow-up-Phase von 6,5 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme s.c. 225 mg monatlich Fremanezumab oder s.c. 675 mg vierteljährlich Fremanezumab (2 Placebo Injektionen in den darauffolgenden beiden Monaten) randomisiert. Die gesamte Studiendauer betrug 19 Monate. Die Stratifizierung erfolgte anhand des Geschlechts, der geographischen Region und dem Gebrauch von prophylaktischer Migränemedikation (Ja vs. Nein) in den pivotalen Wirksamkeitsstudien oder dieser Studie, sofern die Patienten neu an der Studie teilnehmen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 1 Amendment zum Original-Studienprotokoll vom 2. November 2015. **Amendment 1** (30. März 2016): 3 Patienten randomisiert/eingeschlossen

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien: a) Schriftliche Einverständniserklärung b) Teilnahme an den pivotalen Wirksamkeitsstudien ohne größere Protokollverletzungen c) Einnahme von Begleitmedikation, die bereits in den pivotalen Studien eingenommen wurde, war erlaubt d) Der Patient muss gewillt und in der Lage sein, die Anforderungen innerhalb der Studie zu verstehen und umzusetzen sowie während der Studiendauer am jeweiligen Studienzentrum in Behandlung zu bleiben und die Follow-up-Untersuchungen wahrzunehmen. Neue Patienten (nicht aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien): a) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren mit Vorliegen der Diagnose Migräne im Alter von ≤ 50 Jahren b) Schriftliche Einverständniserklärung c) Der Patient weist eine Migräne gemäß der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3) [40]] auf oder eine klinische Beurteilung lässt eine Migräne-Diagnose vermuten (nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose) für ≥ 12 Monate vor dem Screening. d) Erfüllung der folgenden CM-Kriterien während der 28-tägigen Run-in-Phase: **Patienten mit CM** • Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen • Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 8 Tagen: • ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1) • ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2) • Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) • In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln. **Patienten mit EM** • Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 4 und ≤ 14 Tagen • Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 4 Tagen: • ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1) • ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2) • Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist)

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		• In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln. e) Kein Gebrauch von prophylaktischen Migränearzneimitteln (d. h. mindestens 5 Halbwertszeiten) <u>oder</u> Gebrauch von nicht mehr als einem Migränearzneimittel (siehe oben „Erlaubte Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe“) <u>oder</u> Gebrauch von Arzneimitteln zur Therapie anderer Erkrankungen (z. B. Gebrauch von Propranolol für Hypertonie) mit stabiler Dosis für mindestens 2 Monate vor Beginn der 28-tägigen Run-in-Phase. f) Körpergewicht ≥ 45 kg bis ≤ 120 kg und BMI zwischen 17,5 bis 37,5 kg/m² (einschließlich) g) Alle Patienten im gebärfähigen Alter müssen hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden: • Frauen müssen operativ steril sein, dokumentiert anhand von Hysterektomie, bilateraler Ovarektomie oder Ligation beider Eierstöcke oder postmenopausal (mindestens 1 Jahr seit der letzten Menstruation und FSH über 35 U/L). • Männer müssen operativ steril sein, dokumentiert anhand von Vasektomie. • Bei potentiell gebärfähigem Partner: gemeinsame Anwendung hochwirksamer Methoden zur Empfängnisverhütung während der gesamten Studiendauer sowie 7,5 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation. • Sexuelle Abstinenz ist lediglich als hochwirksame Verhütungsmethode anerkannt, sofern auf heterosexuellen Verkehr verzichtet wird. Zeitweise Abstinenz (z. B. der Verzicht anhand des Kalenders, Eisprungs, symptothermal oder nach dem Eisprung), Abstinenz während der Studie oder Coitus interruptus sind keine zugelassenen Verhütungsmethoden. h) Frauen weisen einen negativen Serumtest auf humanes β-HCG bei Screening auf (bestätigt durch Schwangerschaftstest im Urin zu Baseline). i) Patient füllt das elektronische Kopfschmerz-Tagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 24 von 28 Tagen aus (~ 85 % Compliance). j) Der Patient befindet sich nach Einschätzung des Prüfarztes in einer guten gesundheitlichen Verfassung, definiert anhand der medizinischen und psychiatrischen Krankengeschichte, körperlichen Untersuchungen, EKG, Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse.

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		k) Der Patient muss gewillt und in der Lage sein, die Anforderungen innerhalb der Studie zu verstehen und umzusetzen sowie während der Studiendauer am jeweiligen Studienzentrum in Behandlung zu bleiben und die Follow-up-Untersuchungen wahrzunehmen. Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien, die lediglich für die ADA-Analyse teilnahmen: a) Schriftliche Einverständniserklärung Ausschlusskriterien: a) Jeglicher Befund, einschließlich Serumuntersuchungen, Hämatologie-, Gerinnungs- und Urinwerte, welcher nach Ermessen des Prüfarztes eine klinisch signifikante Abweichung von der Norm darstellt (Tests können zur Bestätigung der Abweichung wiederholt werden) b) Schwangere oder stillende Frauen c) Jeglicher klinisch signifikante Befund im 12-Kanal-EKG beim Screening nach Ermessen des Prüfarztes d) Compliance von weniger als 75 % bei den Einträgen im elektronischen Kopfschmerztagebuch im letzten Monat der doppelblinden Phase der pivotalen Wirksamkeitsstudien
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 134 Zentren in 9 Ländern durchgeführt. Länder: Finnland, Israel, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Tschechische Republik, USA Die Studie wird durchgeführt von: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 41 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 USA Untersuchungsleiter: Ernesto Aycardi, MD, Vice President, Klinische Entwicklung Therapeutischer Bereich Kopf, Migräne und Kopfschmerzen, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es gab 3 Behandlungsgruppen je Migränetyp. CM-Patienten 1. Monatliche Dosierung: Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen (insgesamt 11 Dosen) oder

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		2. Vierteljährliche Dosierung: 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen für 2 Monate und anschließender Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab (alle 3 Monate Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab für 12 Monate, entspricht insgesamt 4 Dosen) EM-Patienten 1. Monatliche Dosierung von 225 mg s.c. Fremanezumab für 12 Monate oder 2. Vierteljährliche Dosierung: 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen für 2 Monate und anschließender Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab (alle 3 Monate Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab für 12 Monate, entspricht insgesamt 4 Dosen) Patienten, die eine Fremanezumab-Behandlung erhielten wurde aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml eine s.c. Injektion von 1,5 ml (entspricht 225 mg) bzw. 3x1,5 ml (entspricht 675 mg) verabreicht.
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	Kein primärer oder sekundärer Endpunkt wurde definiert. Explorative Endpunkte: • Mittlere Veränderung der MMD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 gegenüber Baseline (28-tägige Run-in-Phase) • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 gegenüber Baseline • Mittlere Veränderung der MMD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 gegenüber Baseline bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 gegenüber Baseline bei Patienten, die keine prophylaktische Migränebegleitmedikation zu Baseline anwendeten • Mittlere Veränderung der MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline bei neuen Patienten und Patienten, die aus den Placeboarmen der pivotalen Studie stammen • Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline bei neuen Patienten und Patienten, die aus den Placeboarmen der pivotalen Studie stammen • Mittlere Veränderung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 gegenüber Baseline • Mittlere Veränderung der MAHMD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 gegenüber Baseline

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		• Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger, 75 %iger und 100 %iger Reduktion der MHD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger, 75 %iger und 100 %iger Reduktion der MHD in den 4 Wochen nach Besuch 4 und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 4 Wochen nach Besuch 7 und 13 • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger, 75 %iger und 100 %iger Reduktion der MMD in den 4 Wochen nach Besuch 4, 7 und 13 • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger, 75 %iger und 100 %iger Reduktion der MMD in den 4 Wochen nach Besuch 4 und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 4 Wochen nach Besuch 7 und 13 • Anteil der Patienten, die die prophylaktische Migränebegleitmedikation während der Behandlungsphase beendeten • Mittlere Veränderung im HIT-6 bei Besuch 8 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im MIDAS bei Besuch 8 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im MSQoL bei Besuch 8 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im EQ-5D-5L bei Besuch 8 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im PGIC bei Besuch 3, 5, 8, 11 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0). • Mittlere Veränderung im PHQ-2 und PHQ-9 bei Besuch 8 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0) • Mittlere Veränderung im WPAI bei Besuch 8 und 14 gegenüber Baseline (entspricht hier Tag 0) Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Auftreten von UEs während der Studie • Abnorme 12-Kanal-EKG-Messung • Veränderung zu Baseline in den Vitalparametern (systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur und Atemfrequenz) • Veränderung zu Baseline in klinischen Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse) • Abnorme körperliche Untersuchungen • Abnormalitäten bzgl. der lokalen Verträglichkeit an der Injektionsstelle (Erythem, Verhärtung, Ekchymose) und Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle • Suizidversuche oder Suizidgedanken gemessen anhand eC-SSRS

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		Immunogenitätsendpunkte: • Einfluss von ADAs auf das klinischen Ergebnis nach s.c. Dosen von TEV-48125 und 7,5 Monate nach Beendigung der Behandlung Biomarker-Endpunkte: • Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und Ansprechen der Kopfschmerzen, spezifische klinische Migränemerkmale und UEs gegenüber der Studienmedikation • Mittlere Veränderung zu Baseline im Vergleich zur Behandlung, Migränebeginn/-schwere, Ansprechen (Responder vs. Non-Responder) • Zusammenhang zwischen explorativen Biofluid-Biomarkern und der Fremanezumab-Konzentration
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Vorgenommene Änderung: • Adressänderungen und Änderungen in der Zuständigkeit von Personen • Keine Entblindung des Sponsors nach Entblindung der pivotalen Studien • Korrektur, dass Studienpersonal, welches injiziert nicht unterschiedlich dem Studienpersonal, welches Sicherheitsdaten erfasst, sein muss • Update der Quellen im Hintergrund der Erkrankung • Update zu zugelassenen Arzneimitteln • Update zu nicht-klinischen Daten • Zusätzliche explorative Endpunkte und Messzeitpunkte, um mit pivotalen Studien übereinzustimmen • Update von EQ-5D-3L zu EQ-5D-5L • Wegfallen des Begriffs „doppelblinde Behandlungsphase“, da die Möglichkeit der Entblindung vor Monat 12 nach Entblinden der pivotalen Studien besteht • Zusatz, dass auch die Verträglichkeit geprüft wird • Korrektur, dass Studieneinschluss zum Zeitpunkt der Randomisierung erfolgt und nicht bei Screening • Streichen des Begriffs „oral“, um Körpertemperatur auch an anderen Stellen messen zu können • Korrektur, dass jeder Patient nur eine pharmakogenetische Probe abzugeben hat • Streichen des Begriffs „Baseline“ beim Gebrauch von Migräneprophylaxe • Diverse sprachliche Anpassungen, um mit den pivotalen Studien übereinzustimmen • Update, dass Randomisierungslisten an einem sicheren Ort innerhalb der Teva Clinic supply Chain sind

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		• Studienpersonal, welches die pharmakokinetischen Proben untersucht, wird gegenüber den Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnissen nicht entblindet • Details zu Blutproben wurden als Fußnote vermerkt • Genaue Angabe von Zeitpunkten und redaktionelle Änderungen innerhalb der Studienprozedur • US wird an Stelle 1 unter den Ländern gesetzt • Erhebung von zusätzlichen Baseline Parametern • Korrektur der Erhebungszeitpunkte für neue Patienten und Patienten aus den pivotalen Wirksamkeitsstudien • Vereinheitlichung der Kriterien für Kopfschmerzen • Redaktionelle Änderung an manchen Ein- bzw. Ausschlusskriterien • Update von Verhütungsmethoden • Keine Spezifizierung bzgl. vorangegangenen Interventionen mehr • Zusatz, dass mindestens 5 Halbwertszeiten bei Begleitmedikamenten eingehalten werden müssen • Zeitintervalle bei PHQ wurden eingeführt • Korrektur der Skala beim PGIC • Redaktionelle Änderung bei UEs von besonderem Interesse • Bestimmung von Bilirubin bei allen Besuchen mit Laboruntersuchungen • Entfernen der Analyse von atypischen Lymphozyten • Sprachliche Anpassung bei Vitalparametern gemäß Teva Standard • Entfernen der zeitlichen Komponente „1 Minute“: 3 EKGs im Abstand von 1 Minute aufgezeichnet • Zusätzlicher Abschnitt in Bezug auf Immunogenitätstests • Update zur Handhabung und Versand von Blutproben • Deutlich machen, dass Serum, Plasma und RNA von Blutproben stammen wird • Redaktionelle Änderungen in Bezug auf ADA Tests • Korrektur von Rechtschreibfehlern bei der Definition von randomisierten Patienten • Updates bei der Wirksamkeitsanalyse in Anlehnung an Protokolle der pivotalen Studien • Anpassung des Analyseplans für neue Patienten • Anpassung zur Interimsanalyse nach Data lock der pivotalen Studien, kann eine Interimsanalyse erfolgen • Korrektur gemäß Teva-Standards in den Abschnitten Protokolländerungen und -verletzungen und Berichterstattung und Veröffentlichung • Korrektur in Referenzliste

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		• Update des Appendix A, um Neurungen bei den Medikamenten zur Migräneprophylaxe widerzuspiegeln • Hinzufügen eines Appendix B für nicht erlaubte Medikamente in der Studie • Hinzufügen eines Appendix F zur Diagnosestellung einer Anaphylaxie
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es erfolgte keine statistische Bestimmung der Stichprobengröße. Insgesamt wurden 1 842 Patienten (867 Patienten aus Studie TEV48125-CNS-30049, 675 Patienten aus TEV48125-CNS-30050 und ca. 300 neue Patienten) eingeschlossen. Es wurde von einer 30 %igen Abbruchrate ausgegangen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nach Data lock bei den pivotalen Studien wurden die Ergebnisse zur Wirksamkeit dieser Studie in einer Interimsanalyse ausgewertet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab (monatliche Dosierung) oder Fremanezumab und Placebo (vierteljährliche Dosierung) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT und wurde stratifiziert nach Geschlecht, geographische Region und prophylaktische Migränemedikation zu Baseline (Ja oder Nein).
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	Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. Diese waren bis zur Auswertung der Interimsanalyse geheim. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
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 Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der Randomisierungsliste.

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
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) + b) Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben. c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: 1. ITT-Population: alle randomisierten Patienten 2. Safety Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. 3. FAS-Population: alle Patienten der Safety Population, für die mindestens 10 Tage Wirksamkeitsbewertung nach der 1. Dosis vorliegen. 4. ADA-Population: alle Patienten, die bereits an den pivotalen -Studien teilgenommen hatten. Definition von Baseline aus Tagebucheinträgen: Für Patienten aus den pivotalen Studien lag der Baselinewert aus den pivotalen Studien vor. Für die Gruppe der neuen Patienten wurde der Baselinewert während der Run-in-Phase auf 28 Tage normalisiert. Definition Basline in Bezug auf Fragebögen: Baselinewerte der Fragebögen beziehen sich auf Tag 0. Für Patienten mit nicht vollständigen Tagebucheinträgen wurden die fehlenden Wirksamkeitsvariablen imputiert. Falls für den Patienten für mindestens 10 Tage ab Baseline Wirksamkeitsbewertungen vorlagen, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. Lagen für weniger als 10 Tage ab Baseline Daten vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. Fehlende Werte beim MSQoL: Falls Antworten auf ein oder mehrere Items in einer Dimension fehlten, wurde der Durchschnitt der anderen Items innerhalb derselben Dimension geschätzt. Die FAS-Population wurde für alle Wirksamkeitsbewertungen herangezogen und deskriptiv beschrieben.

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
		Sicherheitsendpunkte, Befunde bzgl. der Verträglichkeit und Pharmakokinetische Werte wurden deskriptiv beschrieben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori geplante Subgruppen umfassten: • Geschlecht • Geographische Region [(USA vs. Andere (Japan, Tschechische Republik, Russland, Kanada, Spanien, Israel, Finnland)] • prophylaktische Migränemedikation (Ja vs. Nein) Multiple Vergleiche: Es wurden keine multiplen Vergleiche vorgenommen.
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	a) Es wurden 156/156/789/789 Patienten auf die Behandlungsarme 225 mg s.c. monatliche Dosierung (neue Patienten), 675 mg vierteljährliche Dosierung (neue Patienten), 225 mg s.c. monatliche Dosierung (Rollover Patienten) und 675 mg vierteljährliche Dosierung (Rollover Patienten) randomisiert. b) 156/156/788/788 Patienten in 225 mg s.c. monatlicher Dosierung (neue Patienten), 675 mg vierteljährlicher Dosierung (neue Patienten), 225 mg s.c. monatlicher Dosierung (Rollover Patienten) und 675 mg vierteljährlicher Dosierung (Rollover Patienten) erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. c) Bei 155/156/781/786 Patienten in 225 mg s.c. monatlicher Dosierung (neue Patienten), 675 mg vierteljährlicher Dosierung (neue Patienten), 225 mg s.c. monatlicher Dosierung (Rollover Patienten) und 675 mg vierteljährlicher Dosierung (Rollover Patienten) erfolgte eine Wirksamkeitsbewertung (entspricht definierter FAS-Population).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 1890 randomisierten Patienten beendeten bisher 666 Patienten (35 %) die Studie. Es handelt sich um eine laufende Studie. Lediglich 373 (20 %) der Patienten brachen die Studie ab. Die restlichen Patienten befinden sich weiterhin in der Studie. Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war in den Gruppen monatlich/vierteljährlich/total gleichmäßig verteilt: 20 % vs. 20 % vs. 20 %. Die häufigsten Gründe für einen Behandlungsabbruch waren (Angaben für total): • Zurückziehen der Einverständniserklärung: 153 Patienten (8 %) • Lost to Follow-up: 81 Patienten (4 %) • UEs: 54 Patienten (3 %) • Mangelnde Wirksamkeit: 54 Patienten (3 %) • Protokollabweichungen: 8 Patienten (< 1 %)

TEV48125-CNS-30051-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Geplante Studiendauer: 1,5 Jahre (1. Quartal 2016 bis 2. Quartal 2018) Dauer der Patiententeilnahme an der Studie: 19 Monate Geplante Run-In-Phase: 28 Tage Follow-up: 6,5 Monate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 19 Monaten
a: nach CONSORT 2010.		

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

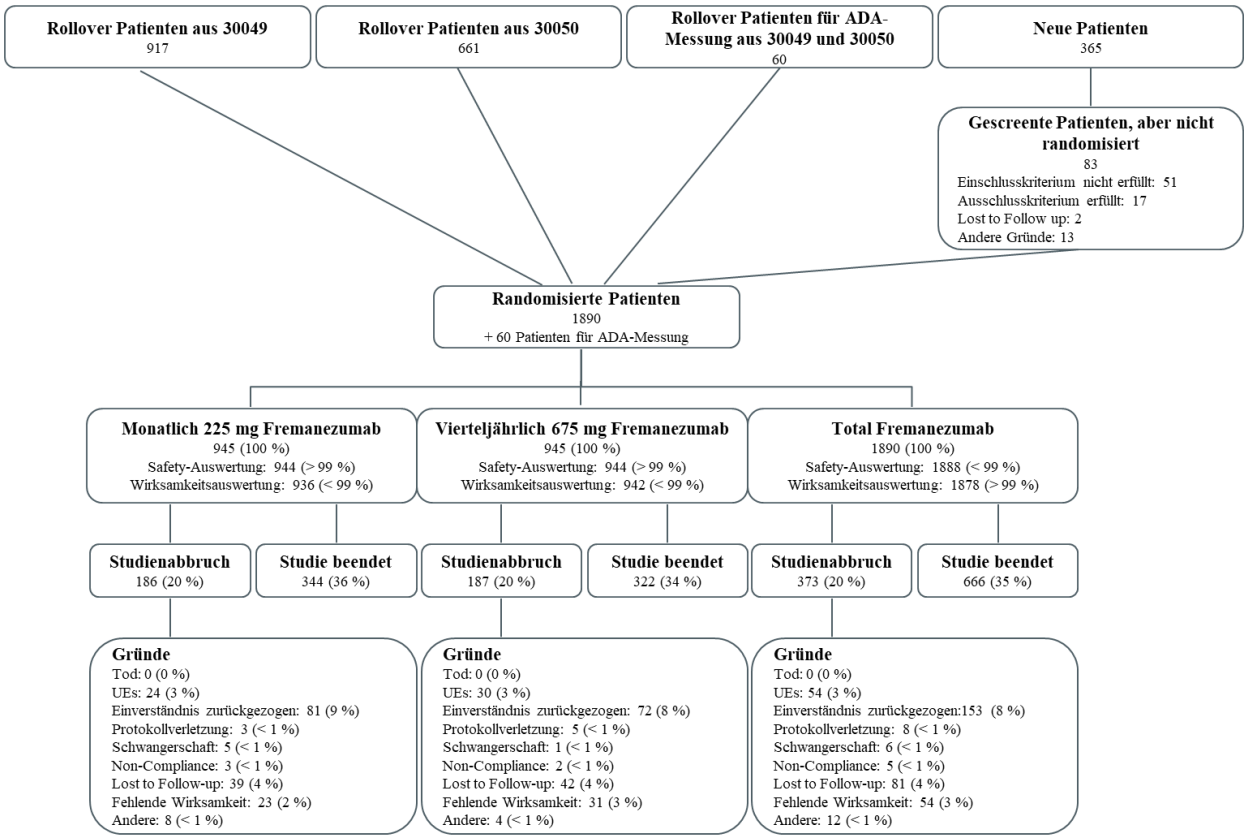


Abbildung 4-19: Patientenfluss der Studie TEV48125-CNS-30051

Die Anzahl der Patienten, die die Studie abgeschlossen und die Anzahl der Patienten, die die der Studie abbrachen, summieren sich nicht zur Gesamtzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe, da die Studie noch läuft.

Tabelle 4-926 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LBR-101-021

LBR-101-021-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von s.c. verabreichtem Fremanezumab (TEV-48125, LBR-101, PF-04427429, RN307) in 2 verschiedenen Dosen im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit CM. Innerhalb der doppelblinden Phase wurde auf Gleichheit von einer monatlich verabreichten niedrigen oder hohen Dosis von Fremanezumab gegenüber Placebo in folgender Dosierung geprüft: 1. Niedrige Dosierung: monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 2. Hohe Dosierung: monatliche Dosierung von 900 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-2b-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM. Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer 3-monatigen Behandlungsphase und einer abschließenden Bewertung (EOT) 4 Wochen nach der 3. Dosis der Studienmedikation. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab (niedrige Dosierung), Fremanezumab (hohe Dosierung) oder Placebo randomisiert. Die gesamte Studiendauer betrug 16 Wochen. Den Patienten war es erlaubt bis zu zwei begleitende Migräneprophylaxen einzunehmen und während der gesamten Studie unverändert fortzuführen (d. h. ab dem Screening-Besuch bis zum Ende der letzten Studienbewertungen). Erlaubte Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe: • Beta-Blocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol • Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Verapramil und Diltiazem • Angiotensin Rezeptorblocker: Candesartan • Trizyklische Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Protriptylin • Serotonin Norepinephrin Reuptake-Inhibitoren: Venlafaxin • Mirtazapin • Triptane, Opioide, NSAID

LBR-101-021-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat, Divalproat und Gabapentin Die Stratifizierung erfolgte anhand des Geschlechts und dem Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline. Der Follow-up erfolgte 28 Tage nach der letzten Behandlung.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab zwei Amendments zum Original-Studienprotokoll Amendment 1 (28. Februar 2014) • Einige Patienten randomisiert/eingeschlossen Amendment 2 (18. April 2014) • Einige Patienten randomisiert/eingeschlossen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: a) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren b) Schriftliche Einverständniserklärung c) Erfüllung der folgenden CM-Kriterien während der 28-tägigen Run-in-Phase [40]: • Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen für mindestens 3 Monate und • Sammlung prospektiver Daten während der Run-in-Phase, die das Auftreten von Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen pro Monat zeigen und • Sammlung prospektiver Daten während der Run-in-Phase, die an mindestens 8 Tagen pro Monat zeigen, dass eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: • definierter Migränetag • vorangegangene oder begleitende Migräne-Aura • behandelt mit Ergot- oder Triptan-Derivaten d) Gebrauch von **bis zu 2** prophylaktischen Migränearzneimitteln (z. B. Topiramat) oder Eingriff/Intervention (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) gegen Migräne oder andere Erkrankungen (z. B. Propranolol zur Behandlung von Bluthochdruck) erlaubt, sofern die Dosis und das Behandlungsschema 2 Monate vor Beginn der 28-tägigen Run-in-Phase stabil war. • Beta-Blocker: Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Nadolol, Timolol • Calciumkanalblocker: Verapamil, Diltiazem • Angiotensin Rezeptor Blocker: Candesartan • Trizyklische Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Protriptylin • Serotonin Norepinephrin Reuptake Inhibitor: Venlafaxin • Mirtazapin • Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat, Divalproat, Gabapentin • Eingriffe: z. B. transkranielle Magnetstimulation (entsprechen einer Klasse)

LBR-101-021-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Interventionen: z. B. Nervenblockade (entsprechen einer Klasse) • Zusätze: z. B. Pestwurz, Coenzyme Q10, Magnesium, Vitamin B2 (entsprechen einer Klasse) • Triptane (entsprechen einer Klasse) • Folgendes fällt nicht unter die prophylaktische Migränemedikation: • Multivitamine (sind erlaubt) • Acetaminophen/Paracetamol (Einnahme von ≤ 1 g/Tag auch für andere Erkrankungen) • Tägliche Einnahme von Aspirin (bis zu 325 mg auch für andere Erkrankungen) e) Körpergewicht ≥ 50 kg bis ≤ 120 kg und BMI zwischen 17,5 bis 37,5 kg/m² (einschließlich) f) Der Patient ist entweder nicht reproduktionsfähig oder wendet eine anerkannte Verhütungsmethoden an (z. B. Abstinenz) g) Patient füllt das elektronische Kopfschmerztagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 22 von 28 Tagen aus (~ 80 % Compliance). Ausschlusskriterien: a) Beginn der Migräne nach dem 50. Lebensjahr b) Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 6 Monaten vor Screening c) Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Kodein) oder Barbiturate (einschließlich Fiorinal®, Fioricet® oder andere Kombinationen mit Butalbital) enthalten an mehr als 4 Tagen pro Monat für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen d) Therapieversager (mangelnde Wirksamkeit), die zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf > 2 Wirkstoffklassen oder > 3 prophylaktische Medikationen (innerhalb zweier Wirkstoffklassen) nach angemessener Therapiedauer zeigten e) Klinisch signifikante hämatologische, kardiale, renale, endokrine, pulmonale, gastrointestinale, urogenitale, neurologische oder okulare Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten. f) Nachweis oder Vorgeschichte klinisch signifikanter psychischer Probleme. Hierzu zählen Depression, Panikattacken oder eine generelle Angststörung nach Ermessen des Prüfarztes g) Systolischer Blutdruck von > 160 mmHg oder < 90 mmHg h) Diastolischer Blutdruck von > 110 mmHg oder < 50 mmHg i) Vorgeschichte klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankungen oder vaskulärer Ischämien [wie myokardialer, neurologischer (z. B. zerebraler Ischämie), peripherer Extremitätenischämie oder anderer ischämischer Ereignisse] j) Vormalige oder akute Krebserkrankung, mit Ausnahme eines entfernten Basalzellkarzinoms

LBR-101-021-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		k) Schwangere oder stillende Frauen l) Vorgeschichte von Überempfindlichkeitsreaktionen auf injizierte Proteine, einschließlich monoklonaler Antikörper m) Jegliche vorherige Exposition gegenüber monoklonalen Antikörpern, welche den CGRP-Pfad als Ziel haben (AMG 334, ALD304 oder LY2951742) innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt n) Jeglicher klinisch signifikante Befund im 12-Kanal-EKG beim Screening nach Ermessen des Prüfarztes o) 12-Kanal-EKG zu Baseline zeigt QTcF > 450 msec bei Männern und 470 msec bei Frauen beim Screening. Sofern QTcF diese Werte erreicht, sollte das EKG 2Mal wiederholt werden und der Mittelwert der 3 QTcF-Werte sollte als Basis für die Entscheidung der Eignung des Patienten herangezogen werden. p) Jeglicher Befund, einschließlich Serumuntersuchungen, Hämatologie-, Gerinnungs- und Urinwerte, welcher nach Ermessen des Prüfarztes eine klinisch signifikante Abweichung von der Norm darstellt (Tests können zur Bestätigung der Abweichung wiederholt werden) q) Hepatische Enzyme (ALT, AST, ALP) liegen > 1,3-fach über ULN nach Bestätigung in einem Wiederholungstest r) Serumkreatinin > 1,5-fach über ULN, klinisch signifikante Proteinurie oder Hinweise auf eine Nierenerkrankung beim Screening
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 56 Zentren in den USA durchgeführt. Die Studie wird durchgeführt von: Teva Pharmaceutical Industries, Ltd. 41 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 USA Untersuchungsleiter: Marcelo Bigal, MD, PhD, Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es gab 3 Behandlungsgruppen: 1. Niedrige Dosierung: monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 2. Hohe Dosierung: monatliche Dosierung von 900 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)

LBR-101-021-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Patienten, die in die Fremanezumab-Behandlungsgruppe mit niedriger Dosierung randomisiert wurden, erhielten aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml eine s.c. Injektion von 3x1,5 ml (entspricht 675 mg), gefolgt von s.c. Injektion von 1,5 ml (entspricht 225 mg). Patienten der hohen Dosierung erhielten 4x1,5 ml (entspricht 900 mg) alle 4 Wochen. Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, erhielten alle 4 Wochen s.c. Placebo.
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 kumulativen monatlichen Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) Sekundärer Endpunkt: • Mittlere Veränderung der MHD während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) Explorative Endpunkte: • Mittlere Veränderung der kumulativen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der Migränetage während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung im MIDAS während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Auftreten von kutaner Allodynie • Auftreten von Begleitsymptomen wie Übelkeit oder Erbrechen • Auftreten von Begleitsymptomen wie Photo- oder Phonophobie Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Auftreten von UEs während der Studie • Klinische Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse) • 12-Kanal-EKG-Messung • Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, Temperatur und Atemfrequenz) • Körperliche Untersuchungen (Körpergewicht, Körpergröße) • Neurologische Untersuchungen (kurze Neuro-ophthalmologische Untersuchung) • Einnahme von Begleitmedikation

LBR-101-021-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Vorgenommene Änderung Amendment 1 (28. Februar 2014) • Textliche Änderungen bzgl. des MIDAS • Textliche Änderung für die Erfassung von Allodynie • Zusatz einer Liste von Beispielen prophylaktischer Migränearzneimittel • Zusatz einer Liste von Beispielen, welche Arzneimittel nicht zu prophylaktischen Migränearzneimittel zählen • Fehlerkorrektur: Neuformulierung des primären Endpunktes • Fehlerkorrektur: Neuformulierung der statistischen Analysen des primären Endpunktes • Zusatz eines Abschnitts bzgl. der Proben für die Pharmakodynamik • Änderung des Ausschlusskriteriums m) um den Ausschluss von Patienten mit der Anwendung von jeglichen Eingriffen/Interventionen innerhalb von 30 Tagen oder die Behandlung mit CGRP-Biologika innerhalb von 90 Tagen vor Studieneintritt möglich zu machen Amendment 2 (18. April 2014) • Änderung des Einschlusskriteriums g), um die Anforderung der Compliance im Kopfschmerztagebuch zu reduzieren • Zusätzlicher Abschnitt bzgl. vorangegangener Therapien, um Konsistenz mit Ausschlusskriterien von monoklonalen Antikörpern zu schaffen • Ausschlusskriterium m) wurde im Protokoll, SAP und CSR geändert
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde anhand des primären Endpunktes berechnet. Die Berechnung basierte auf den 3 Behandlungsgruppen Placebo und zwei aktiven Behandlungsgruppen mit einer gleichmäßigen Verteilung von n = 75 Probanden in jede Gruppe. Ein Behandlungsunterschied war definiert als Differenz zwischen Placebo und aktiven Behandlungsgruppen von: 25, 30, 35 oder 40 Stunden Unterschied. Die Standardabweichung (standard deviation, SD) innerhalb der Fremanezumab-Gruppen wurde mit 40, 50, 60, 80, 100 oder 120 Stunden berechnet. Die Power basiert auf der primären Hypothese, dass kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht. Mit 80 %iger Power kann demnach ein Behandlungsunterschied von 35 Stunden (SD: 80 oder weniger Stunden), 30 Stunden (SD: 60 oder weniger Stunden) und 25 Stunden (SD: 40 oder weniger Stunden) festgestellt werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Interimsanalyse geplant.

LBR-101-021-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab (niedrige Dosierung), Fremanezumab (hohe Dosierung) oder nur Placebo randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mittels Interactive Web Response System (IWRS) und wurde stratifiziert nach Geschlecht und prophylaktische Migränemedikation zu Baseline (Ja oder Nein).
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	Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. Diese waren bis zur Auswertung der Interimsanalyse geheim. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
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 Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der Randomisierungsliste.
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) + b) Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben. c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	

<table>
<tr><th colspan="3">LBR-101-021-Studie</th></tr>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>12</td><td>Statistische Methoden</td><td></td></tr>
<tr><td>12a</td><td>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</td><td>Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert:

1. ITT-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben.
2. PP-Population: alle Patienten, die die Studie ohne wesentliche Protokollabweichungen oder Abweichungen/Versäumnisse bei der Applikation der Studienmedikation beendeten.
3. Safety Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben.

Für Patienten mit nicht vollständigen Tagebucheinträgen wurden die fehlenden Wirksamkeitsvariablen imputiert.

<table><tr><th>Tage in Tagebuch</th><th>Imputation/Vorgehen</th></tr><tr><td>20 – 27</td><td>Anteilige Zuordnung</td></tr><tr><td>10 – 19</td><td>Durschnitt der anteiligen Werte und mLOCF-Methode</td></tr><tr><td>< 10</td><td>mLOCF</td></tr></table>
Das MMRM wurde bei Lost-to-Follow-up-Patienten eingesetzt. Sensitivitätsanalysen im Hinblick auf Annahmen basierend auf missing at random (MAR)-Daten wurden durchgeführt.</td></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>A priori waren keine Subgruppen geplant.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>a) Es wurden 264 Patienten in einem Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme mit 675/225/225 mg s.c. Dosierung (88 Patienten), 900/900/900 mg s.c. Dosierung (87 Patienten) und Placebo (89 Patienten) randomisiert.
b) 263 (> 99 %) Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.
c) Bei 261 Patienten (99 %) erfolgte eine Wirksamkeitsbewertung des primären Endpunktes (entspricht definierter ITT-Population).</td></tr>
</table>

LBR-101-021-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 264 randomisierten Patienten beendeten 225 Patienten (85 %) die Studie. Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war in allen drei Gruppen gleichmäßig verteilt (13 % vs. 18 % vs. 13 % im Vergleich von Placebo vs. 675/225/225 mg s.c. vs. 900/900/900 mg s.c. Dosierung). Die häufigsten Gründe für einen Behandlungsabbruch waren: • Zurückziehen der Einverständniserklärung: 12 Patienten (3 Patienten in Placebo-, 4 Patienten in 675/225/225 mg s.c. Dosierungs- und 5 Patienten in 900/900/900 mg s.c. Dosierungsgruppe) • UEs: 8 Patienten (1 Patient in Placebo-, 4 Patienten in 675/225/225 mg s.c. Dosierungs- und 3 Patienten in 900/900/900 mg s.c. Dosierungsgruppe) • Lost to Follow-up: 4 Patienten (1 Patient in Placebo-, 3 Patienten in 675/225/225 mg s.c. Dosierungs- und kein Patient in 900/900/900 mg s.c. Dosierungsgruppe) • Mangelnde Wirksamkeit: 6 Patienten (2 Patienten in Placebo-, 2 Patienten in 675/225/225 mg s.c. Dosierungs- und 2 Patienten in 900/900/900 mg s.c. Dosierungsgruppe) • Protokollabweichungen: 6 Patienten (2 Patienten in Placebo-, 3 Patienten in 675/225/225 mg s.c. Dosierungs- und 1 Patient in 900/900/900 mg s.c. Dosierungsgruppe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Geplante Studiendauer: 1 Jahr (Januar 2014 bis Januar 2015) Dauer der Patiententeilnahme an der Studie: 16 Wochen Geplante Run-In-Phase: 28 Tage Letzter Studienbesuch (EOT): 4 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 16 Wochen
a: nach CONSORT 2010.		

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

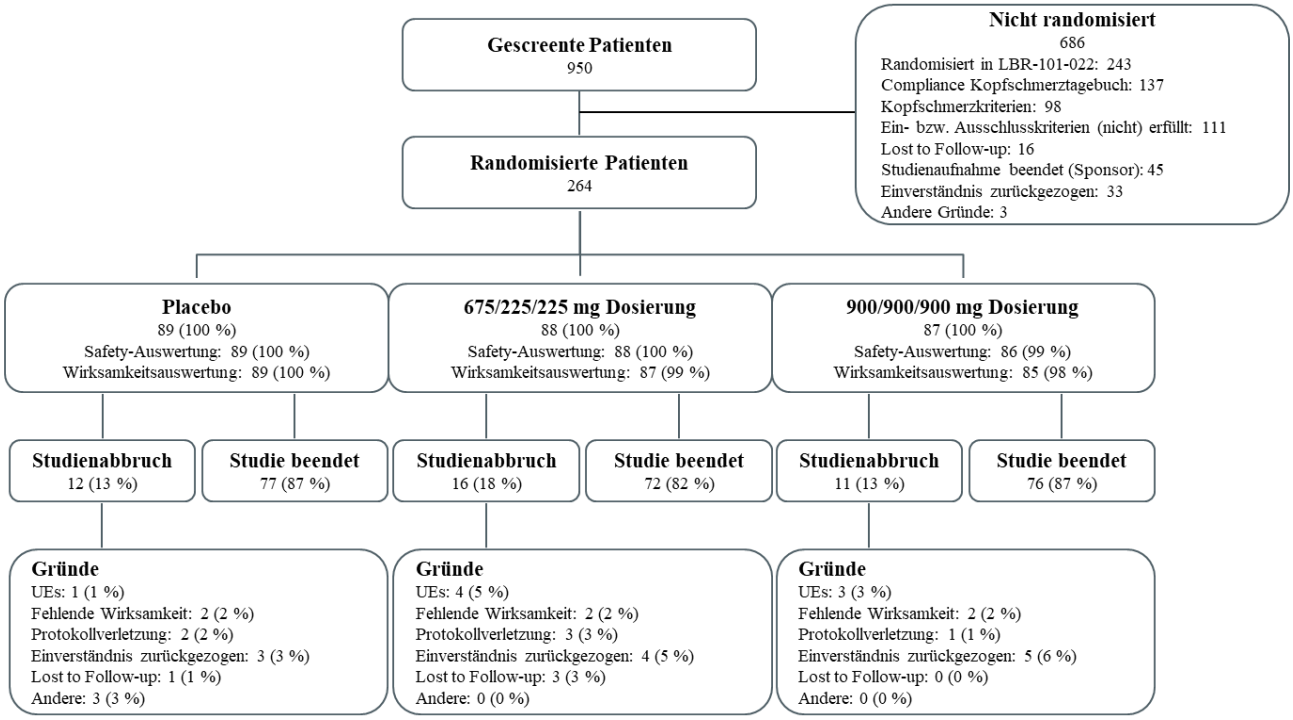


Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie LBR-101-021

Tabelle 4-927 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LBR-101-022

LBR-101-022-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von s.c. verabreichtem Fremanezumab (TEV-48125, LBR-101, PF-04427429, RN307) in 2 verschiedenen Dosen im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit EM. Innerhalb der doppelblinden Phase wurde auf Gleichheit von einer monatlich verabreichten niedrigen oder hohen Dosis von Fremanezumab gegenüber Placebo in folgender Dosierung geprüft: 1. Niedrige Dosierung: monatliche Dosierung von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen oder 2. Hohe Dosierung: monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-2b-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit EM. Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer 3-monatigen Behandlungsphase und einer abschließenden Bewertung (EOT) 4 Wochen nach der 3. Dosis der Studienmedikation. Die Patienten wurden zunächst in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab mit 675 mg (hohe Dosierung) oder Placebo (90 Patienten pro Behandlungsarm) randomisiert. Sobald diese Behandlungsarme voll waren, wurden die restlichen Patienten in einem Verhältnis von 9:1 in den Behandlungsarm mit 225 mg s.c./niedrige Dosierung (90 Patienten) oder Placebo (10 Patienten) randomisiert. Dieses Design sollte eine frühe Interimsanalyse möglich machen. Die gesamte Studiendauer betrug 16 Wochen. Den Patienten war es erlaubt bis zu zwei begleitende Migräneprophylaxen einzunehmen und während der gesamten Studie unverändert fortzuführen (d. h. ab dem Screening-Besuch bis zum Ende der letzten Studienbewertungen). Erlaubte Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe: • Beta-Blocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol • Calcium-Kanal-Blocker/Benzocyclohepten: Verapramil und Diltiazem • Angiotensin Rezeptorblocker: Candesartan • Trizyklische Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Protriptylin • Serotonin Norepinephrin Reuptake-Inhibitoren: Venlafaxin

LBR-101-022-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Mirtazapin • Triptane, Opioide, NSAID • Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat, Divalproat und Gabapentin Die Stratifizierung erfolgte anhand des Geschlechts und dem Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline. Der Follow-up erfolgte 28 Tage nach der letzten Behandlung.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab zwei Amendments zum Original-Studienprotokoll Amendment 1 (28. Februar 2014) • Einige Patienten randomisiert/eingeschlossen Amendment 2 (18. April 2014) • Einige Patienten randomisiert/eingeschlossen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: a) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren b) Schriftliche Einverständniserklärung c) Patient weist EM mit hoher Kopfschmerzfrequenz auf. Folgenden Kriterien sind erfüllt: • Vorgeschichte von Kopfschmerzen an mehr als 8 Tagen im Monat für mindestens 3 Monate vor dem Screening • Sammlung prospektiver Daten während der 28-tägigen Run-in-Phase, die das Auftreten von Kopfschmerzen jeglicher Schwere an mindestens 8 Tagen pro Monat zeigen • An 8 von 14 Tagen ist mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Migräne • Wahrscheinliche Migräne • Einnahme von Ergot- oder Triptan-Derivaten d) Gebrauch von nicht mehr als **einem** prophylaktischen Migränearzneimittel (z. B. Topiramat) oder Eingriff/Intervention (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) gegen Migräne oder andere Erkrankungen (z. B. Propranolol zur Behandlung von Bluthochdruck) erlaubt, sofern die Dosis und das Behandlungsschema 2 Monate vor Beginn der 28-tägigen Run-in-Phase stabil war. • Beta-Blocker: Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Nadolol, Timolol • Calciumkanalblocker: Verapamil, Diltiazem • Angiotensin Rezeptor Blocker: Candesartan • Trizyklische Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Protriptylin • Serotonin Norepinephrin Reuptake Inhibitor: Venlafaxin • Mirtazapin

LBR-101-022-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Anti-Epileptika: Topiramat, Valproat, Divalproat, Gabapentin • Eingriffe: z. B. transkranielle Magnetstimulation (entsprechen einer Klasse) • Interventionen: z. B. Nervenblockade (entsprechen einer Klasse) • Zusätze: z. B. Pestwurz, Coenzyme Q10, Magnesium, Vitamin B2 (entsprechen einer Klasse) • Triptane (entsprechen einer Klasse) Folgendes fällt nicht unter die prophylaktische Migränemedikation: • Multivitamine (sind erlaubt) • Acetaminophen/Paracetamol (Einnahme von ≤ 1 g/Tag auch für andere Erkrankungen) • Tägliche Einnahme von Aspirin (bis zu 325 mg auch für andere Erkrankungen) e) Körpergewicht ≥ 50 kg bis ≤ 120 kg und BMI zwischen 17,5 bis 37,5 kg/m² (einschließlich) f) Der Patient ist entweder nicht reproduktionsfähig oder wendet eine anerkannte Verhütungsmethoden an (z. B. Abstinenz) g) Patient füllt das elektronische Kopfschmerztagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 22 von 28 Tagen aus (~ 80 % Compliance). Ausschlusskriterien: a) Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 6 Monaten vor Screening b) Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Kodein) oder Barbiturate (einschließlich Fiorinal®, Fioricet® oder andere Kombinationen mit Butalbital) enthalten an mehr als 4 Tagen pro Monat für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen c) Therapieversager (mangelnde Wirksamkeit), die zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf > 2 Wirkstoffklassen oder > 3 prophylaktische Medikationen (innerhalb zweier Wirkstoffklassen) nach angemessener Therapiedauer zeigten d) Klinisch signifikante hämatologische, kardiale, renale, endokrine, pulmonale, gastrointestinale, urogenitale, neurologische oder okulare Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten. e) Nachweis oder Vorgeschichte klinisch signifikanter psychischer Probleme. Hierzu zählen Depression, Panikattacken oder eine generelle Angststörung nach Ermessen des Prüfarztes f) Systolischer Blutdruck von > 160 mmHg oder < 90 mmHg g) Diastolischer Blutdruck von > 110 mmHg oder < 50 mmHg

LBR-101-022-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		h) Vorgeschichte klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankungen oder vaskulärer Ischämien [wie myokardialer, neurologischer (z. B. zerebraler Ischämie), peripherer Extremitätenischämie oder anderer ischämischer Ereignisse] i) Vormalige oder akute Krebserkrankung, mit Ausnahme eines entfernten Basalzellkarzinoms j) Schwangere oder stillende Frauen k) Vorgeschichte von Überempfindlichkeitsreaktionen auf injizierte Proteine, einschließlich monoklonaler Antikörper l) Jegliche vorherige Exposition gegenüber monoklonalen Antikörpern, welche den CGRP-Pfad als Ziel haben (AMG 334, ALD304 oder LY2951742) innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt m) Jeglicher klinisch signifikante Befund im 12-Kanal-EKG beim Screening nach Ermessen des Prüfarztes n) 12-Kanal-EKG zu Baseline zeigt QTcF > 450 msec bei Männern und 470 msec bei Frauen beim Screening. Sofern QTcF diese Werte erreicht, sollte das EKG 2 Mal wiederholt werden und der Mittelwert der 3 QTcF-Werte sollte als Basis für die Entscheidung der Eignung des Patienten herangezogen werden. o) Jeglicher Befund, einschließlich Serumuntersuchungen, Hämatologie-, Gerinnungs- und Urinwerte, welcher nach Ermessen des Prüfarztes eine klinisch signifikante Abweichung von der Norm darstellt (Tests können zur Bestätigung der Abweichung wiederholt werden) p) Hepatische Enzyme (ALT, AST, ALP) liegen > 1,3-fach über ULN nach Bestätigung in einem Wiederholungstest q) Serumkreatinin > 1,5-fach über ULN, klinisch signifikante Proteinurie oder Hinweise auf eine Nierenerkrankung beim Screening
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 63 Zentren in den USA durchgeführt. Die Studie wird durchgeführt von: Teva Global Branded Products R&D, Inc. 41 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 USA Untersuchungsleiter: Marcelo Bigal, MD, PhD, Labrys Biologics, Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es gab 3 Behandlungsgruppen: 1. Niedrige Dosierung: monatliche Dosierung von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen oder 2. Hohe Dosierung: monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)

LBR-101-022-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Patienten, die in die Fremanezumab-Behandlungsgruppe mit niedriger Dosierung randomisiert wurden, erhielten aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml eine s.c. Injektion von 1,5 ml (entspricht 225 mg), gefolgt von s.c. Injektion von 1,5 ml (entspricht 225 mg). Patienten der hohen Dosierung erhielten 3x1,5 ml (entspricht 675 mg) alle 4 Wochen. Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, erhielten alle 4 Wochen s.c. Placebo.
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 Migränetage während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) Sekundärer Endpunkt: • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) Explorative Endpunkte: • Mittlere Veränderung der MHD während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der Anzahl an Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der Anzahl an Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der Anzahl an Tagen mit Photo- oder Phonophobie während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Mittlere Veränderung im MIDAS während der 28 Tage nach Behandlungsende (Ende entspricht Woche 12) • Auftreten von kutaner Allodynie Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Auftreten von UEs während der Studie • 12-Kanal-EKG-Messung • Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, Temperatur und Atemfrequenz) • Klinische Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse)

LBR-101-022-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Körperliche Untersuchungen (Körpergewicht, Körpergröße) • Neurologische Untersuchungen (kurze Neuro-ophthalmologische Untersuchung) • Einnahme von Begleitmedikation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Vorgenommene Änderung Amendment 1 (28. Februar 2014) • Einschlusskriterium e) wurde geändert, um BMI-Grenze zu erhöhen • Streichen des Ausschlusskriteriums in Bezug auf Patienten mit Hepatitis B oder C oder HIV • Zusatz einer Liste von Beispielen prophylaktischer Migränearzneimittel • Textliche Änderung im Abschnitt Statistik, um das Vorgehen bei der Randomisierung klar darzustellen • Entfernen des Fragebogens in Bezug auf die Gesundheit • Textliche Änderungen, um mögliche Effekte einer Interimsanalyse darzustellen Amendment 2 (18. April 2014) • Änderung des Einschlusskriteriums g), um die Anforderung der Compliance im Kopfschmerztagebuch zu reduzieren • Zusätzlicher Abschnitt bzgl. vorangegangener Therapien, um Konsistenz mit Ausschlusskriterien von monoklonalen Antikörpern zu schaffen • Ausschlusskriterium m) wurde im Protokoll, SAP und CSR geändert
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde anhand des primären Endpunktes berechnet. Die Berechnung basierte auf der Annahme eines Behandlungsunterschieds zwischen Placebo und dem aktiven Behandlungsarm von 1,5 Tagen und einer SD von 3 Tagen. Die Power basiert auf der primären Hypothese, dass kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht. Mit 90 %iger Power kann demnach mit 90 Patienten pro Gruppe ein Unterschied von 1,5 Tagen festgestellt werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ursprünglich wurde die Studie so designt, dass eine Interimsanalyse der 675 mg-Kohorte möglich ist und Entscheidungen bzgl. des Entwicklungsprogramms getroffen werden. Die Interimsanalyse war nicht dazu gedacht, das Protokoll zu modifizieren oder die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit oder Sicherheit zu stoppen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

LBR-101-022-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden zunächst in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab mit 675 mg (hohe Dosierung) oder Placebo (90 Patienten pro Behandlungsarm) randomisiert. Sobald diese Behandlungsarme voll waren, wurden die restlichen Patienten in einem Verhältnis von 9:1 in den Behandlungsarm mit 225 mg s.c./niedrige Dosierung (90 Patienten) oder Placebo (10 Patienten) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS und wurde stratifiziert nach Geschlecht und prophylaktische Migränemedikation zu Baseline (Ja oder Nein).
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	Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. Diese waren bis zur Auswertung der Interimsanalyse geheim. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
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 Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der Randomisierungsliste.
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) + b) Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben. c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	

<table>
<tr><th colspan="3">LBR-101-022-Studie</th></tr>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>12a</td><td>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</td><td>Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert:

1. ITT-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben.
2. PP-Population: alle Patienten, die die Studie ohne wesentliche Protokollabweichungen oder Abweichungen/Versäumnisse bei der Applikation der Studienmedikation beendeten.
3. Safety Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben.

Für Patienten mit nicht vollständigen Tagebucheinträgen wurden die fehlenden Wirksamkeitsvariablen imputiert.

<table><tr><th>Tage in Tagebuch</th><th>Imputation/Vorgehen</th></tr><tr><td>20 – 27</td><td>Anteilige Zuordnung</td></tr><tr><td>10 – 19</td><td>Durschnitt der anteiligen Werte und mLOCF-Methode</td></tr><tr><td>< 10</td><td>mLOCF</td></tr></table>
Das MMRM wurde bei Lost-to-Follow-up-Patienten eingesetzt.</td></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>A priori waren keine Subgruppen geplant.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>a) Es wurden 297 Patienten auf die Behandlungsarme mit 225/225/225 mg s.c. Dosierung (96 Patienten), 675/675/675 mg Dosierung (97 Patienten) und Placebo (104 Patienten) randomisiert.
b) 295 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.
c) Bei 295 Patienten (> 99%) erfolgte eine Wirksamkeitsbewertung (entspricht definierter ITT-Population).</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Von den 297 randomisierten Patienten beendeten 269 Patienten (91 %) die Studie.
Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war in den drei Gruppen wie folgt verteilt: 6 % vs. 14 % vs. 9 % im Vergleich von Placebo vs. 225/225/225 mg s.c. vs. 675/675/675 mg Dosierung. Die häufigsten Gründe für einen Behandlungsabbruch waren:</td></tr>
</table>

LBR-101-022-Studie		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Zurückziehen der Einverständniserklärung: 9 Patienten (kein Patient in Placebo-, 3 Patienten in 225/225/225 mg s.c. Dosierungs- und 6 Patienten in 675/675/675 mg Dosierungsgruppe) • UEs: 6 Patienten (kein Patient in Placebo-, 4 Patienten in 225/225/225 mg s.c. Dosierungs- und 2 Patienten in 675/675/675 mg Dosierungsgruppe) • Lost to Follow-up: 4 Patienten (1 Patient in Placebo-, 3 Patienten in 225/225/225 mg s.c. Dosierungs- und kein Patient in 900/900/900 mg s.c. Dosierungsgruppe) • Mangelnde Wirksamkeit: 3 Patienten (2 Patienten in Placebo-, 1 Patient in 225/225/225 mg s.c. Dosierungs- und kein Patient in 675/675/675 mg Dosierungsgruppe) • Protokollabweichungen: 3 Patienten (2 Patienten in Placebo-, 1 Patient in 225/225/225 mg s.c. Dosierungs- und kein Patient in 675/675/675 mg Dosierungsgruppe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Geplante Studiendauer: 1 Jahre (Januar 2014 bis Februar 2015) Dauer der Patiententeilnahme an der Studie: 16 Wochen Geplante Run-In-Phase: 28 Tage Letzter Studienbesuch (EOT): 4 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 16 Wochen
a: nach CONSORT 2010.		

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

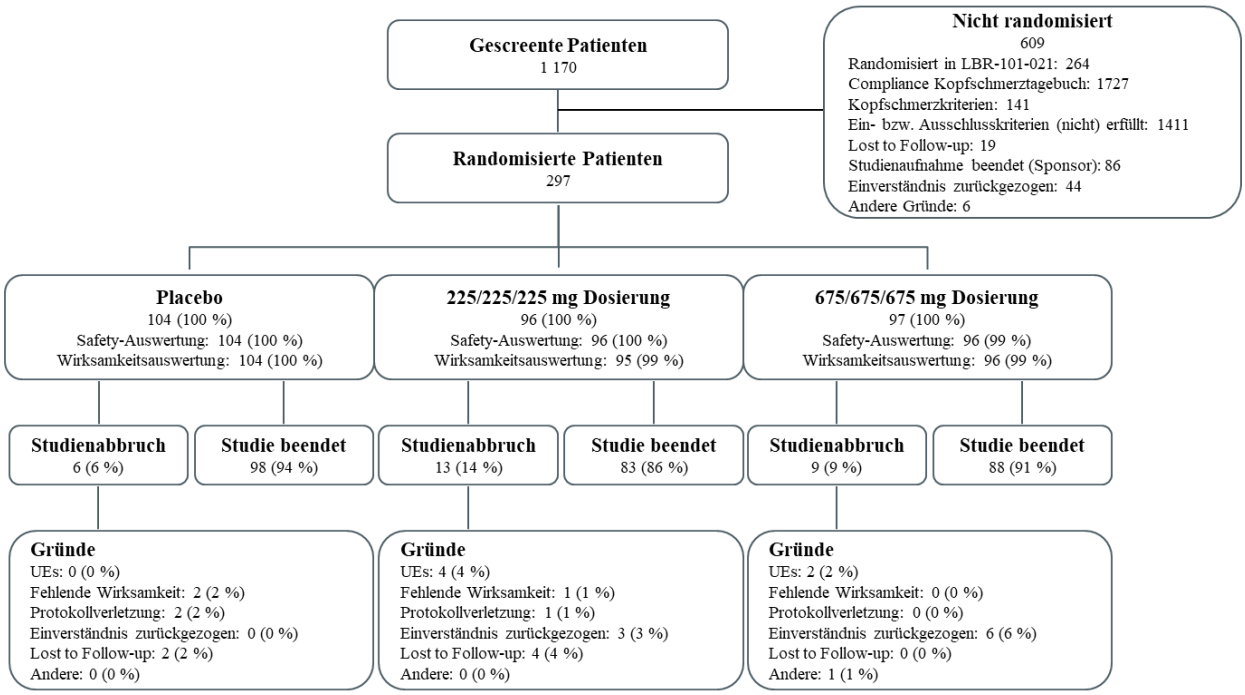


Abbildung 4-21: Patientenfluss der Studie LBR-101-022

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-928 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HALO (CM)

Studie: HALO (CM) (TEV48125-CNS-30049)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienprotokoll HALO (CM) (TV48125-CNS-30049).	A
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Statistischer Analyseplan HALO (CM) (TV48125-CNS-30049).	B
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienbericht HALO (CM) (TV48125-CNS-30049).	C
clinicaltrials.gov Registereintrag 2016. Comparing Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine - (NCT02621931). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621931.	D
ICTRP Registereintrag 2015. Comparing Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine - (NCT02621931). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621931.	E
EU-CTR Registereintrag 2016. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine - (NCT02621931). *2015-004549-23*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004549-23.	F
PharmNetBund Registereintrag 2015. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine - (NCT02621931). *2015-004549-23*.	G
Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y. & Aycardi, E. 2017. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *The New England journal of medicine,* 377**,** 2113-22.	H

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:

Die HALO (CM)-Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM. Einer Subgruppe von Patienten (nicht mehr als 30 % der Gesamtpopulation) war es erlaubt eine begleitende Migräneprophylaxe einzunehmen und während der gesamten Studie unverändert fortzuführen (d. h. ab dem Screening-Besuch bis zum Ende der letzten Studien-bewertungen). Den Patienten war es erlaubt akute Migräneattacken bei Bedarf mit Medikamenten zu behandeln.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:
Die HALO (CM)-Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von einer monatlichen oder vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit CM untersucht.
Patienten wurden verblindet und in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei parallelen Gruppen Fremanezumab (monatliche Dosierung), Fremanezumab/Placebo (vierteljährliche Dosierung) oder Placebo randomisiert. Mit Hilfe eines IRT wurden die Patienten stratifiziert nach Geschlecht,

geographischer Region und dem Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline, randomisiert. Die Patienten bekamen entweder 3 Dosen Fremanezumab (entspricht monatlicher Dosierung), 1 Dosis Fremanezumab (entspricht vierteljährlicher Dosierung) oder 3 Dosen Placebo für eine Behandlungsperiode von 3 Monaten und einer 7,5-monatigen Follow-up Periode (oder Eintritt in Extensionsstudie TEV48125-CNS-30051). Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen.
Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.
Die Limitation dieser nachträglich selektierten mITTa ist, dass keine Randomisierung und kein Therapieneustart der Migräneprophylaxe in gleicher Weise wie im Falle von Fremanezumab stattfand. Entsprechend haben die Vergleichsgruppen „Placebo + zVTa“ und „Fremanezumab“ nicht den gleichen Bezugspunkt und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten durch einen Therapiewechsel zusätzlich profitieren hätten können. Aufgrund der oben beschriebenen Limitationen der mITTa-Population kann eine Verzerrung auf Studienebene nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-929 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HALO (EM)

Studie: HALO (EM) (TEV48125-CNS-30050)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienprotokoll HALO (EM) (TV48125-CNS-30050).	A
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Statistischer Analyseplan HALO (EM) (TV48125-CNS-30050).	B
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienbericht HALO (EM) (TV48125-CNS-30050).	C
clinicaltrials.gov Registereintrag 2016. Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine - (NCT02629861). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629861.	D
ICTRP Registereintrag 2015. Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine - (NCT02629861). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02629861.	E
EU-CTR Registereintrag 2016. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine - (NCT02629861). *2015-004598-34*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004598-34.	F
PharmNetBund Registereintrag 2015. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine - (NCT02629861). *2015-004598-34*.	G
Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y. & Aycardi, E. 2018. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 319**,** 1999-2008.	H
Hong, P., Wu, X. & Liu, Y. 2017. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis. *Clinical neurology and neurosurgery*, 154**,** 74-8	I

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:
Die HALO (EM)-Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit EM. Einer Subgruppe von Patienten (nicht mehr als 30 % der Gesamtpopulation) war es erlaubt eine begleitende Migräneprophylaxe einzunehmen und während der gesamten Studie unverändert fortzuführen (d. h. ab dem Screening-Besuch bis zum Ende der letzten Studien-bewertungen). Den Patienten war es erlaubt akute Migräneattacken bei Bedarf mit Medikamenten zu behandeln.

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:
Patienten blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:
Die HALO (EM)-Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von einer monatlichen oder vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit CM untersucht.
Patienten wurden verblindet und in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei parallelen Gruppen Fremanezumab (monatliche Dosierung), Fremanezumab/Placebo (vierteljährliche Dosierung) oder Placebo randomisiert. Mit Hilfe eines IRT wurden die Patienten stratifiziert nach Geschlecht, geographischer Region und dem Gebrauch prophylaktischer Migränearzneimittel zu Baseline,

randomisiert. Die Patienten bekamen entweder 3 Dosen Fremanezumab (entspricht monatlicher Dosierung), 1 Dosis Fremanezumab und 2mal Placebo (entspricht vierteljährlicher Dosierung) oder 3 Dosen Placebo für eine Behandlungsperiode von 3 Monaten und einer 7,5-monatigen Follow-up Periode (oder Eintritt in Extensionsstudie TEV48125-CNS-30051). Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.
Die Limitation dieser nachträglich selektierten mITTa ist, dass keine Randomisierung und ein Therapieneustart der Migräneprophylaxe in gleicher Weise wie im Falle von Fremanezumab stattfand. Entsprechend haben die Vergleichsgruppen „Placebo + zVTa“ und „Fremanezumab“ nicht den gleichen Bezugspunkt und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten durch einen Therapiewechsel zusätzlich profitieren hätten können. Aufgrund der oben beschriebenen Limitationen der mITTa-Population kann eine Verzerrung auf Studienebene nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-930 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FOCUS

Studie: FOCUS (TEV48125-CNS-30068)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienprotokoll FOCUS (TV48125-CNS-30068).	A
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Statistischer Analyseplan FOCUS (TV48125-CNS-30068).	B
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienbericht FOCUS (TV48125-CNS-30068).	C
clinicaltrials.gov Registereintrag 2017. An Efficacy and Safety Study of Fremanezumab in Adults With Migraine - (NCT03308968). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308968.	D
EU-CTR Registereintrag 2017. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine - (NCT03308968). *2017-002441-30*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002441-30.	E
PharmNetBund Registereintrag 2017. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients with Inadequate Response to Prior Preventive Treatments - (NCT03308968). *2017-002441-30*.	F

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:
Die FOCUS-Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM oder EM. Alle Patienten zeigte auf vorherige prophylaktische Behandlungen ein unzureichendes Ansprechen.

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:
Patienten blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.

Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:
Die FOCUS-Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von einer monatlichen oder vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit CM oder EM untersucht.
Patienten wurden verblindet und in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei parallelen Gruppen Fremanezumab (monatliche Dosierung), Fremanezumab/Placebo (vierteljährliche Dosierung) oder Placebo randomisiert. Mit Hilfe eines IRT wurden die Patienten stratifiziert nach Migränetyp (CM oder EM), Geschlecht, geographische Region und einer Gruppe besonderer Therapieversager, definiert als Patienten, die ein dokumentiertes, unzureichendes Ansprechen auf Valproinsäure sowie 2 – 3 weitere Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel zeigten, randomisiert. Die Patienten bekamen entweder 3 Dosen Fremanezumab (entspricht monatlicher Dosierung), 1 Dosis Fremanezumab (entspricht vierteljährlicher Dosierung) oder 3 Dosen Placebo für eine Behandlungsperiode von 3 Monaten mit anschließender 3-monatiger Open-label-Phase mit der monatlichen Dosierung von Fremanezumab und einer 6-monatigen Follow-up Periode. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Tabelle 4-931 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TEV48125-CNS-30051

Studie: TEV48125-CNS-30051

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienbericht TV48125-CNS-30051.	A
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienprotokoll TV48125-CNS-30051.	B
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Statistischer Analyseplan TV48125-CNS-30051.	C
clinicaltrials.gov Registereintrag 2016. Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine - (NCT02638103). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638103.	D
EU-CTR Registereintrag 2016. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV 48125 for the Preventive Treatment of Migraine - (NCT02638103). *2015-004550-18*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004550-18.	E
PharmNetBund Registereintrag 2015. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV 48125 for the Preventive Treatment of Migraine - (NCT02638103). *2015-004550-18*.	F

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:
Die TEV48125-CNS-30051-Langzeitstudie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM oder EM. Ein großer Teil (ca. 80 %) der Patienten stammt aus den Studien HALO (CM) und HALO (EM).

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:
Patienten blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.

Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:
Die TEV48125-CNS-30051-Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie, die die langfristige Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von einer monatlichen oder vierteljährlichen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit CM oder EM untersucht.
Patienten wurden verblindet und in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei parallelen Gruppen Fremanezumab (monatliche Dosierung), Fremanezumab/Placebo (vierteljährliche Dosierung) oder Placebo randomisiert. Mit Hilfe eines IRT wurden die Patienten stratifiziert nach Geschlecht, der geographischen Region und dem Gebrauch von prophylaktischer Migränemedikation, randomisiert.
Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Tabelle 4-932 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LBR-101-021

Studie: LBR-101-021

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienbericht LBR-101-021.	A
Teva Pharmaceutical Industries Ltd. 2014. Statistischer Analyseplan LBR-101-021.	B
LABRYS BIOLOGICS Inc. 2014. Studienprotokoll LBR-101-021.	C
clinicaltrials.gov Registereintrag 2014. Assessment of LBR-101 In Chronic Migraine - (NCT02021773). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021773.	D
ICTRP Registereintrag 2013. Assessment of LBR-101 In Chronic Migraine - (NCT02021773). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02021773.	E
Bigal, M. E., Edvinsson, L., Rapoport, A. M., Lipton, R. B., Spierings, E. L., Diener, H. C., Burstein, R., Loupe, P. S., Ma, Y., Yang, R. & Silberstein, S. D. 2015. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet. Neurology,* 14**,** 1091-100.	F
Bigal, M. E., Dodick, D. W., Krymchantowski, A. V., VanderPluym, J. H., Tepper, S. J., Aycardi, E., Loupe, P. S., Ma, Y. & Goadsby, P. J. 2016. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. *Neurology,* 87**,** 41-8.	G
Halker Singh, R. B., Aycardi, E., Bigal, M. E., Loupe, P. S., McDonald, M. & Dodick, D. W. 2018. Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days and days with acute medication use for HFEM and CM Patients taking fremanezumab: Post-hoc analyses from phase 2 trials. *Cephalalgia***,** 333102418772585.	H
VanderPluym, J., Dodick, D. W., Lipton, R. B., Ma, Y., Loupe, P. S. & Bigal, M. E. 2018. Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. *Neurology,* 91**,** e1152-e65.	I

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:

Die LBR-101-021-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-2b-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM. Einer Subgruppe von Patienten war es erlaubt bis zu zwei begleitende Migräneprophylaxen einzunehmen und während der gesamten Studie unverändert fortzuführen

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:
Patienten blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:
Die LBR-101-021-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-2b-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von einer niedrigen Dosierung (675/225/225 mg s.c.) gegenüber einer hohen Dosierung (900/900/900 mg s.c.) von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit CM untersucht.
Patienten wurden verblindet und in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei parallelen Gruppen Fremanezumab (niedrige Dosierung), Fremanezumab (hohe Dosierung) oder Placebo randomisiert. Mit Hilfe eines IRT wurden die Patienten stratifiziert nach Geschlecht, geographische Region und Anwendung einer Migräneprophylaxe zu Baseline, randomisiert. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Tabelle 4-933 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LBR-101-022

Studie: LBR-101-022

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Teva Branded Pharmaceuticals 2018. Studienbericht LBR-101-022.	A
Teva Pharmaceutical Industries Ltd. 2014. Statistischer Analyseplan LBR-101-022.	B
LABRYS BIOLOGICS Inc. 2014. Studienprotokoll LBR-101-022.	C
Cohen, J. M., Dodick, D. W., Yang, R., Newman, L. C., Li, T., Aycardi, E. & Bigal, M. E. 2017. Fremanezumab as Add-On Treatment for Patients Treated With Other Migraine Preventive Medicines. *Headache*, 57, 1375-84.	D
Halker Singh, R. B., Aycardi, E., Bigal, M. E., Loupe, P. S., McDonald, M. & Dodick, D. W. 2018. Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days and days with acute medication use for HFEM and CM Patients taking fremanezumab: Post-hoc analyses from phase 2 trials. *Cephalalgia***,** 333102418772585.	E
VanderPluym, J., Dodick, D. W., Lipton, R. B., Ma, Y., Loupe, P. S. & Bigal, M. E. 2018. Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. *Neurology*, 91**,** e1152-e65.	F
clinicaltrials.gov Registereintrag 2014. A Multicenter Assessment of LBR-101 in High Frequency Episodic Migraine - (NCT02025556). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025556.	G
ICTRP Registereintrag 2013. A Multicenter Assessment of LBR-101 in High Frequency Episodic Migraine - (NCT02025556). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02025556.	H
Silberstein, S. D., Rapoport, A. M., Loupe, P. S., Aycardi, E., McDonald, M., Yang, R. & Bigal, M. E. 2018. The Effect of Beginning Treatment With Fremanezumab on Headache and Associated Symptoms in the Randomized Phase 2 Study of High Frequency Episodic Migraine: Post-Hoc Analyses on the First 3 Weeks of Treatment. *Headache*.	I
Bigal, M. E., Dodick, D. W., Rapoport, A. M., Silberstein, S. D., Ma, Y., Yang, R., Loupe, P. S., Burstein, R., Newman, L. C. & Lipton, R. B. 2015. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet. Neurology*, 14**,** 1081-90	J

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:
Die LBR-101-022-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-2b-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit EM. Einer Subgruppe von Patienten war es erlaubt eine begleitende Migräneprophylaxe einzunehmen und während der gesamten Studie unverändert fortzuführen.

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:
Patienten blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:
Die LBR-101-022-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-2b-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von einer niedrigen oder hohen Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit EM untersucht.
Patienten wurden verblindet und in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei parallelen Gruppen Fremanezumab 225/225/225 mg s.c. (niedrige Dosierung), Fremanezumab 675/675/675 mg (hohe Dosierung) oder Placebo randomisiert. Mit Hilfe eines IRT wurden die Patienten stratifiziert nach Geschlecht, geographische Region und Anwendung einer Migräneprophylaxe zu Baseline, randomisiert. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige

Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Überlebensrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Studien gilt: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

Für alle Studien gilt: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Überlebensrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Tage mit Migräne (MMD)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Studien gilt: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

Für alle Studien gilt: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tage mit Migräne (MMD)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Klinisch relevante Reduktion der MMD

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige

das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisch relevante Reduktion der MMD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Studien gilt: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

Für alle Studien gilt: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen (MHD)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen (MHD)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Studien gilt: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

Für alle Studien gilt: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Stunden mit mäßigen oder schweren Kopfschmerzen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

LBR-101-022: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

LBR-1010-022: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Tage mit Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Studien gilt: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

Für alle Studien gilt: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tage mit Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO CM/HALO EM: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO CM/HALO EM: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation" wird somit als „niedrig" eingestuft.

Endpunkt: Six-Item Headache Impact Test (HIT-6)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO CM/TEV48125-CNS-30051: Für alle Studien gilt: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO CM/TEV48125-CNS-30051: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HIT-6“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: HIT-6-Responder

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO CM/TEV48125-CNS-30051: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO CM/TEV48125-CNS-30051: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HIT-6-Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Migraine Disability Assessment (MIDAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO EM/TEV48125-CNS-30051/LBR-101-021/LBR-101-22: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO EM/TEV48125-CNS-30051/LBR-101-21/LBR-101-22: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MIDAS“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimension-5 response level version (VAS des EQ-5D-5L)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „VAS des EQ-5D-5L“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „WPAI“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO CM/HALO EM/TEV48125-CNS-30051: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MSQoL“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: MSQoL-Responder

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

FOCUS/HALO CM/HALO EM: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

FOCUS/HALO CM/HALO EM: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MSQoL-Responder“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UEs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Studien gilt: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

Für alle Studien gilt: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UEs

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Studien gilt: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

Für alle Studien gilt: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für alle Studien gilt: Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt die Verblindung aufheben.
Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

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:

Für alle Studien gilt: Die Durchführung der gesamten Studie erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ wird somit 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 Baselinewert; 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-Baselinewert 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 Patientenanzahlen 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: