



IQWiG-Berichte – Nr. 805

Galcanezumab (Migräne) –

Addendum zum Auftrag A19-28

Addendum

Auftrag: A19-63
Version: 1.0
Stand: 21.08.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Galcaezumab (Migräne) – Addendum zum Auftrag A19-28

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.08.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-63

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Lisa Junge
- Katharina Biester
- Charlotte Guddat
- Michaela Florina Kerekes

Schlagwörter: Galcanzumab, Migräne, Nutzenbewertung, NCT02614183, NCT02614196, NCT02614261

Keywords: Galcanzumab, Migraine Disorders, Benefit Assessment, NCT02614183, NCT02614196, NCT02614261

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	8
Anhang A – Abbildungen der Metaanalysen.....	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Galcanzumab + BSC vs. Placebo + BSC	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Galcanzumab + BSC vs. Placebo + BSC	6

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz – Methode) für Migränetage/Monat; ≥ 75 % Reduktion im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum (EVOLVE-1/-2: Monate 1–6; REGAIN: Monate 1–3).....	9
Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) Kopfschmerztage/Monat; ≥ 50 % Reduktion im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum (EVOLVE-1/-2: Monate 1–6; REGAIN: Monate 1–3).....	9
Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) Kopfschmerztage/Monat; Änderung seit Baselinephase; gemittelt über den Behandlungszeitraum (EVOLVE-1/-2: Monate 1–6; REGAIN: Monate 1–3).....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation carried forward
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwertwiederholungen)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 05.08.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-28 (Galcanezumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Galcanezumab hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] Daten für die vorliegende Fragestellung vorgelegt: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A (Letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne). Für diese Population ist Best supportive Care [BSC] die zweckmäßige Vergleichstherapie („Fragestellung 3“ der Dossierbewertung A19-28).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden Auswertungen beauftragt:

- Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 75 % im Vergleich zu Baseline
- Reduktion der Migränetage/Monat um 100 % im Vergleich zu Baseline
- Reduktion der Kopfschmerztage/Monat (Gesamtkopfschmerztage, sowie – sofern möglich – differenziert nach Migränekopfschmerz, wahrscheinlicher Migränekopfschmerz, Nichtmigränekopfschmerz).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Der pU hat für die Fragestellung 3 der Dossierbewertung A19-28 (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt) Ergebnisse auf Basis von Teilpopulationen der Zulassungsstudien EVOLVE-1, EVOLVE-2 (jeweils episodische Migräne) und REGAIN (chronische Migräne) zum Vergleich von Galcanzumab + BSC mit Placebo + BSC vorgelegt. Die Teilpopulationen umfassen Patientinnen und Patienten, die gemäß der Einteilung der Patientengruppen des G-BA mit mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) vorbehandelt waren: Propranolol / Metoprolol, Flunarizin, Topiramate oder Amitriptylin. Die Studien wurden für die Nutzenbewertung zum Auftrag A19-28 herangezogen.

In die Nutzenbewertung wurden für den Endpunkt Symptomatik Analysen der Operationalisierung Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ im Vergleich zur Baselinephase eingeschlossen. Dies ist damit begründet, dass für die Patientenpopulation, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, bereits die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ ein angemessenes Responsekriterium darstellt, und zwar unabhängig davon, ob eine episodische Migräne oder eine chronische Migräne vorliegt. Ein Migränetag war in den vom pU vorgelegten Studien definiert als ein Kalendertag, an dem eine Patientin oder ein Patient einen Migränekopfschmerz oder einen wahrscheinlichen Migränekopfschmerz dokumentierte.

Kopfschmerztage/Monat wurden nicht in die Dossierbewertung eingeschlossen, da die Krankheitslast der Patientinnen und Patienten über die Migränetage/Monat, welche ebenfalls in den Kopfschmerztagen/Monat enthalten sind, genauer abgebildet ist. In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN waren Kopfschmerztage definiert als Kalendertage, an denen eine Patientin oder ein Patient jegliche Art von Kopfschmerz (Migränekopfschmerz, wahrscheinlicher Migränekopfschmerz, Nichtmigränekopfschmerz) dokumentierte.

Vom pU vorgelegte Daten

Migränetage/Monat

In seinem Dossier legt der pU prospektiv geplante Auswertungen zur Reduktion der Migränetage/Monat vor. Dabei legt er neben der Operationalisierung zur Reduktion um 50% im Vergleich zur Baselinephase, auch Auswertungen zur Reduktion um $\geq 75\%$ und um 100% vor.

Kopfschmerztage/Monat

In seinem Dossier legt der pU Auswertungen zur Reduktion der Kopfschmerztage/Monat um $\geq 50\%$ im Vergleich zur Baselinephase vor. Da diese Analyse in den 3 vom pU vorgelegten Studien jeweils nicht präspezifiziert war, wird nachfolgend auch die prospektiv geplante Auswertung zur Veränderung der Kopfschmerztage/Monat im Vergleich zur Baselinephase dargestellt. Auswertungen zur Reduktion der Kopfschmerztage/Monat um $\geq 75\%$ oder um 100% im Vergleich zur Baselinephase liegen nicht vor. Außerdem liegen im Dossier

ausschließlich Analysen für Kopfschmerztage insgesamt vor, nicht aber differenziert nach Migränekopfschmerz, wahrscheinlicher Kopfschmerz und Nichtmigränekopfschmerz.

Verzerrungspotenzial

Die Ergebnisse zur Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 75 % bzw. 100 % werden je Studie als potenziell hoch verzerrt bewertet. Die Gründe sind, wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, die Verwendung der nicht präspezifizierten Auswertung mittels gruppiertem Logit-Modell für binomialverteilte Daten sowie der hohe Anteil LOCF[Last Observation carried forward]-ersetzter Monatsangaben bei den Ergebnissen der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2. Aufgrund der Größe der beobachteten Effekte in der Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 75 % wird die Ergebnissicherheit je Studienergebnis trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgestuft.

Die Ergebnisse zur Reduktion der Kopfschmerztage/Monat um ≥ 50 % werden je Studie ebenfalls als potenziell hoch verzerrt bewertet. Die Gründe entsprechen den oben beschriebenen Gründen bei der Reduktion der Migränetage/Monat. Auch für die Reduktion der Kopfschmerztage/Monat um ≥ 50 % wird die Ergebnissicherheit aufgrund der Größe der beobachteten Effekte trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Veränderung der Kopfschmerztage/Monat seit der Baselinephase aus den Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwertwiederholungen (Mixed Model for repeated Measurements, MMRM) wird bei EVOLVE-1 und EVOLVE-2 aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte jeweils als hoch eingestuft. Das Ergebnis aus der Studie REGAIN zur entsprechenden Analyse ist potenziell niedrig verzerrt.

Ergebnisse

Entsprechend dem Vorgehen in der Dossierbewertung A19-28 werden die vom pU auf Basis individueller Patientendaten metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 (nachfolgend benannt als EVOLVE-1/-2) zu den jeweils aus den Studien relevanten Teilpopulationen herangezogen. Zudem werden die Ergebnisse zu EVOLVE-1/-2 und der Studie REGAIN, sofern sinnvoll, metaanalytisch zusammengefasst. Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die Ergebnisse zu den Operationalisierungen Migränetage/Monat und Kopfschmerztage/Monat zum Vergleich von Galcanezumab + BSC mit Placebo + BSC. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mittlerer Anteil ^a Patientinnen und Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	N	Mittlerer Anteil ^a Patientinnen und Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	
Morbidität					
Migränetage/Monat ^b , Reduktion um ≥ 75 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum ^c					
<i>EVOLVE-1</i>	7	26,19 [14,38; 42,85]	10	6,67 [2,32; 17,71]	3,93 [1,22; 12,64]; 0,025
<i>EVOLVE-2</i>	27	41,36 [33,87; 49,27]	28	2,98 [1,22; 7,09]	13,90 [5,63; 34,29]; < 0,001
EVOLVE-1/-2 ^d	34	38,16 [31,63; 45,16]	38	3,90 [2,02; 7,42]	9,78 [4,97; 19,24]; < 0,001
REGAIN	36	9,26 [6,03; 13,96]	110	2,42 [1,48; 3,94]	3,82 [2,00; 7,28]; < 0,001
Gesamt ^e	Heterogenität: Q = 3,88, df = 1, p = 0,049; I ² = 74,2 %				
Migränetage/Monat ^b , Reduktion um 100 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum ^c					
<i>EVOLVE-1</i>	7	9,52 [3,32; 24,40]	10	6,67 [2,32; 17,71]	1,43 [0,34; 6,06]; 0,606
<i>EVOLVE-2</i>	27	19,75 [14,21; 26,78]	28	0,00 [k. A. ^f]	k. A. ^{f, g}
EVOLVE-1/-2 ^d	34	17,64 [12,93; 23,61]	38	1,75 [0,65; 4,65]	10,06 [3,58; 28,29]; < 0,001
REGAIN	36	0,00 [k. A. ^f]	110	0,30 [0,07; 1,26]	k. A. ^{f, h}
Gesamt	-				
Kopfschmerztage/Monat ⁱ , Reduktion um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum ^c					
<i>EVOLVE-1</i>	7	38,10 [23,82; 54,78]	10	16,67 [8,72; 29,50]	2,29 [1,09; 4,81]; 0,032
<i>EVOLVE-2</i>	27	46,30 [38,59; 54,18]	28	13,10 [8,70; 19,25]	3,54 [2,29; 5,45]; < 0,001
EVOLVE-1/-2 ^d	34	44,61 [37,81; 51,61]	38	14,03 [10,04; 19,27]	3,18 [2,21; 4,57]; < 0,001
REGAIN	36	35,19 [29,06; 41,84]	110	8,79 [6,84; 11,22]	4,00 [2,94; 5,45]; < 0,001
Gesamt ^e	3,63 [2,87; 4,60]; < 0,001				

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Galcanzumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Galcanzumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanzumab + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mittlerer Anteil ^a Patientinnen und Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	N	Mittlerer Anteil ^a Patientinnen und Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	
Kopfschmerztage/Monat ⁱ , Reduktion um ≥ 75 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum					
keine Daten					
Kopfschmerztage/Monat ⁱ , Reduktion um 100 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum					
keine Daten					
<p>a: mittlerer Anteil mit 95 %-KI (pro Behandlungsgruppe) sowie RR mit 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit einem Term für Behandlung; Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF.</p> <p>b: definiert als ein Kalendertag, an dem eine Patientin oder ein Patient einen Migränekopfschmerz oder einen wahrscheinlichen Migränekopfschmerz dokumentierte</p> <p>c: Monate 1–6 (EVOLVE-1/-2) bzw. Monate 1–3 (REGAIN)</p> <p>d: IPD-Metaanalyse; gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Studie; Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF</p> <p>e: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>f: keine Darstellung, da nicht informativ</p> <p>g: Im Placebo + BSC-Arm hatte keine Person zu einem Zeitpunkt ein Ereignis.</p> <p>h: Im Galcanzumab-Arm hatte keine Person zu einem Zeitpunkt ein Ereignis; im Vergleichsarm hatte 1 Patientin oder Patient zu einem Zeitpunkt (Monat 3) 1 Ereignis.</p> <p>i: definiert als Kalendertage, an denen eine Patientin oder ein Patient jegliche Art von Kopfschmerz (Migränekopfschmerz, wahrscheinlicher Migränekopfschmerz, Nichtmigränekopfschmerz) dokumentierte</p> <p>BSC: Best supportive Care; IPD: Analyse mit patientenindividuellen Daten; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Galcanzumab + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Galcanzumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanzumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ^b MW (SE) ^c	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ^b MW (SE) ^c	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
Morbidität							
Kopfschmerztage/Monat ^d							
EVOLVE-1	7	10,2 (2,62)	-2,23 (1,64)	10	10,3 (3,29)	-1,30 (1,27)	-0,92 [-5,47; 3,63]; 0,673
EVOLVE-2	27	10,7 (3,42)	-3,35 (0,92)	28	10,3 (2,94)	-0,12 (1,02)	-3,23 [-5,63; -0,83]; 0,010
EVOLVE-1/-2 ^e	34	10,6 (3,25)	-3,63 (0,97)	38	10,3 (2,99)	-0,86 (0,85)	-2,77 [-4,82; -0,71]; 0,009
REGAIN	36	21,8 (4,85)	-6,41 (1,00)	109	21,8 (3,94)	-1,72 (0,69)	-4,69 [-6,67; -2,72]; < 0,001
Gesamt ^f							-3,77 [-5,19; -2,34]; < 0,001
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: gemittelt über Monate 1–6 (EVOLVE-1/-2) bzw. Monate 1–3 (REGAIN)</p> <p>c: MMRM mit Termen für Behandlung, geografische Region, Wert zu Behandlungsbeginn und Zeitpunkt (Monat) sowie für die Interaktionen Behandlung x Zeitpunkt und Wert zu Behandlungsbeginn x Zeitpunkt. Bei EVOLVE-1 und EVOLVE-2 darüber hinaus mit einem Term für Anzahl der Migränetage/Monat (< 8 / ≥ 8), Bei REGAIN darüber hinaus mit Termen für Medikamentenübergebrauch und studienbegleitender Migräneprophylaxe</p> <p>d: definiert als Kalendertage, an denen eine Patientin oder ein Patient jegliche Art von Kopfschmerz (Migränekopfschmerz, wahrscheinlicher Migränekopfschmerz, Nichtmigränekopfschmerz) dokumentierte</p> <p>e: IPD-Metaanalyse; MMRM mit Termen für Behandlung, Anzahl der Migränetage/Monat (< 8 / ≥ 8), geografische Region, Wert zu Studienbeginn, Zeitpunkt (Monat) und Studie sowie für die Interaktionen Behandlung x Zeitpunkt und Wert zu Behandlungsbeginn x Zeitpunkt</p> <p>f: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>BSC: Best supportive Care; ICHD-3: International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

Migränetage/Monat

Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 75 % im Vergleich zur Baselinephase

Für die Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 75 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum liegt Heterogenität zwischen den Ergebnissen aus EVOLVE-1/-2 und der Studie REGAIN vor ($p < 0,05$). Eine metaanalytische Zusammenfassung ist daher nicht sinnvoll. Allerdings zeigt sich sowohl für die Ergebnisse aus EVOLVE-1/-2 als auch aus der Studie REGAIN für die Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 75 % im Vergleich zur Baselinephase jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanzumab + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC.

Reduktion der Migränetage/Monat um 100 % im Vergleich zur Baselinephase

Für die Reduktion der Migränetage/Monat um 100 % liegt in der Studie REGAIN nur zu 1 Zeitpunkt im Behandlungszeitraum (Monat 3) bei 1 Patientin oder Patient eine Reduktion der Migränetage/Monat um 100 % vor, sodass eine daraus resultierende Effektschätzung nicht informativ ist. Daher ist eine metaanalytische Zusammenfassung von EVOLVE-1/-2 und der Studie REGAIN für die Reduktion der Migränetage/Monat um 100 % nicht möglich. Es zeigt sich für EVOLVE-1/-2 ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Zusammenfassung zur Reduktion der Migränetage/Monat

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Migränetagen/Monat auf Basis der Reduktion um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und um 100 % im Vergleich zur Baselinephase zeigen sich insgesamt konsistente Ergebnisse zum Vorteil von Galcanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Kopfschmerztage/Monat

Für die Reduktion der Kopfschmerztage/Monat um $\geq 50\%$ sowie für die Veränderung der Kopfschmerztage/Monat jeweils im Vergleich zur Baselinephase zeigt sich in der metaanalytischen Zusammenfassung von EVOLVE-1/-2 und der Studie REGAIN für beide Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Separate Auswertungen zu Migränekopfschmerz, wahrscheinlichem Migränekopfschmerz und Nichtmigränekopfschmerz, aus denen sich die Kopfschmerztage in den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN zusammensetzen, liegen nicht vor.

Subgruppenanalysen

Für die im vorliegenden Addendum bewerteten Operationalisierungen zeigt sich entsprechend der in der Dossierbewertung A19-28 beschriebenen Methodik keine Effektmodifikation durch die relevanten Subgruppenmerkmale (Geschlecht, Region, Krankheitsschwere zu Studienbeginn; nur für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne: studienbegleitende Migräneprophylaxe, Medikamentenübergebrauch zu Baseline).

2.1 Zusammenfassung

Durch das vorliegende Addendum ändert sich die Aussage zum Zusatznutzen von Galcanezumab aus der Dossierbewertung A19-28 nicht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Galcanezumab (Migräne): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-28 [online]. 27.06.2019 [Zugriff: 17.07.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 787). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-28_Galcanezumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Lilly Deutschland. Galcanezumab (Emgality): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 01.04.2019 [Zugriff: 11.07.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/450/#tab/dossier>.

Anhang A – Abbildungen der Metaanalysen

Galcanzumab+BSC vs. Placebo+BSC
 Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 75\%$, gemittelt über den Behandlungszeitraum
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

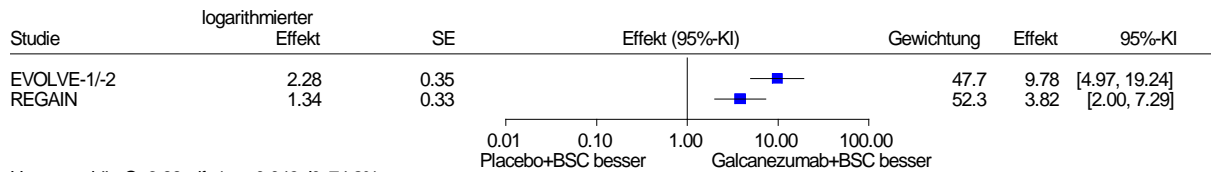


Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz – Methode) für Migränetage/Monat; $\geq 75\%$ Reduktion im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum (EVOLVE-1/-2: Monate 1–6; REGAIN: Monate 1–3)

Galcanzumab+BSC vs. Placebo+BSC
 Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$, gemittelt über den Behandlungszeitraum
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

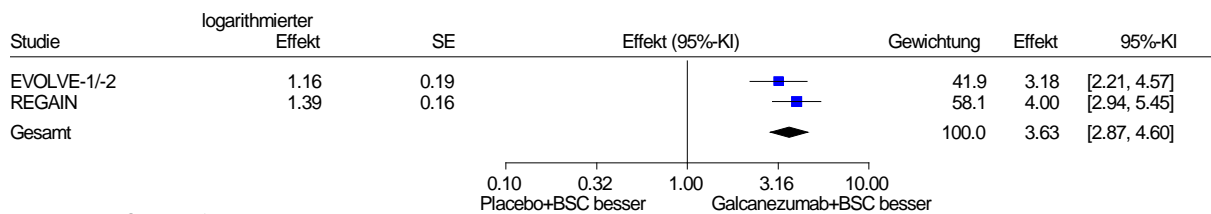


Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) Kopfschmerztage/Monat; $\geq 50\%$ Reduktion im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum (EVOLVE-1/-2: Monate 1–6; REGAIN: Monate 1–3)

Galcanzumab+BSC vs. Placebo+BSC
 Kopfschmerztage/Monat, Änderung seit Baseline-Phase, gemittelt über den Behandlungszeitraum
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

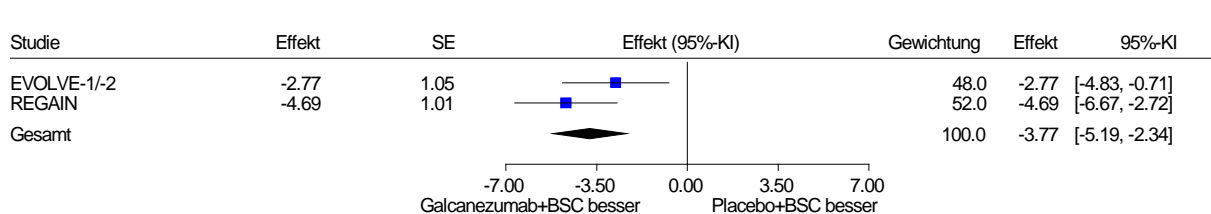


Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt (inverser Varianz – Methode) Kopfschmerztage/Monat; Änderung seit Baselinephase; gemittelt über den Behandlungszeitraum (EVOLVE-1/-2: Monate 1–6; REGAIN: Monate 1–3)