Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eptinezumab (VYEPTI®)

Lundbeck GmbH

Modul 4 Anhang H

Migräneprophylaxe

Zusätzlich berechnete indirekte Vergleiche (Eptinezumab vs. Erenumab, Eptinezumab vs. Galcanezumab)

Stand: 24.08.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... **3**
Abbildungsverzeichnis ... **9**
Abkürzungsverzeichnis ... **10**
1 Einleitung und Ergebnisübersicht ... **12**
1.1 Eptinezumab vs. Erenumab – Ergebnisübersicht ... 16
1.1.1 Eptinezumab 100 mg und Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg; Patientenpopulation b ... 16
1.1.2 Sensitivitätsanalyse: Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg, Patientenpopulation b, Patienten mit episodischer Migräne (EM) ... 18
1.2 Eptinezumab vs. Galcanezumab - Ergebnisübersicht ... 19
2 Datengrundlage ... **21**
2.1 Erenumab und Galcanezumab - Studienergebnisse in den G-BA-Beschlüssen ... 21
2.1.1 Nutzenbewertung von Erenumab ... 21
2.1.2 Nutzenbewertung von Galcanezumab ... 23
2.1.2.1 Ergänzende Darstellung DELIVER vs. Galcanezumab-Beschluss vs. CONQUER ... 31
2.2 Eptinezumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse der DELIVER-Studie für AMNOG Population b ... 37
2.3 Informationsbeschaffung ... 43
2.3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 43
2.3.2 Systematische Literaturrecherche ... 46
2.3.2.1 Suche in bibliographischen Datenbanken ... 46
2.3.2.1.1 Suche nach Erenumab-Studien ... 46
2.3.2.1.2 Suche nach Galcanezumab-Studien ... 47
2.3.2.2 Suche in Studienregistern ... 50
2.3.3 Resultierender Studienpool: RCT für den indirekten Vergleich ... 51
2.4 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 52
2.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 52
2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 59
3 Ergebnisse der indirekten Vergleiche (Eptinezumab vs. Erenumab sowie Eptinezumab vs. Galcanezumab) ... **60**
3.1 Gesamtmortalität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 61
3.2 Migränetage/Monat – indirekte Vergleiche aus RCT ... 64
3.3 Migräneattacken/Monat – indirekte Vergleiche aus RCT ... 78
3.4 Kopfschmerztage/Monat – indirekte Vergleiche aus RCT ... 83
3.5 Tage mit Verwendung von akuter Migränemedikation/Monat – indirekte Vergleiche aus RCT ... 91
3.6 PGIC bzw. PGI-I – indirekte Vergleiche aus RCT ... 96
3.7 Gesundheitszustand EQ-5D VAS – indirekte Vergleiche aus RCT ... 101
3.8 Beeinträchtigung durch Kopfschmerz HIT-6 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 107
3.9 Migraine Specific Quality of Life (MSQ) – indirekte Vergleiche aus RCT ... 115
3.10 Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) – indirekte Vergleiche aus RCT ... 121

4 Zusammenfassung 129
5 Referenzliste 134
6 Anhänge 140
Anhang-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 141
Anhang-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 144
Anhang C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 146
Anhang-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 153
Anhang-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 179

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Zusätzlich durchgeführte indirekte Vergleiche (vorliegender Anhang 4-H) 12
Tabelle 1-2: Eptinezumab v. Erenumab, AMNOG Population b (DELIVER vs. LIBERTY) 16
Tabelle 1-3: Eptinezumab 300 mg v. Erenumab 140 mg, AMNOG Population b, EM-Patienten (DELIVER vs. LIBERTY) 18
Tabelle 1-4: Eptinezumab v. Galcanezumab, AMNOG Population b (DELIVER vs. EVOLVE-1/2/REGAIN) 19
Tabelle 2-1: Erenumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Mortalität 21
Tabelle 2-2: Erenumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Morbidität (binäre Endpunkte) 21
Tabelle 2-3: Erenumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Morbidität (kontinuierliche Endpunkte) 22
Tabelle 2-4: Erenumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Gesundheitsbezogene Lebensqualität 22
Tabelle 2-5: Erenumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Nebenwirkungen 23
Tabelle 2-6: Galcanezumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Mortalität 24
Tabelle 2-7: Galcanezumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Morbidität (binäre Endpunkte) 24
Tabelle 2-8: Galcanezumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Morbidität (kontinuierliche Endpunkte) 26
Tabelle 2-9: Galcanezumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, gesundheitsbezogene Lebensqualität 28
Tabelle 2-10: Galcanezumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Nebenwirkungen 29
Tabelle 2-11: DELIVER (100 mg Eptinezumab, Woche 1 – 12, AMNOG Population b) vs. Galcanezumab-Beschluss (Metaanalyse, AMNOG Population b) vs. CONQUER (Studienpopulation) 31
Tabelle 2-12: DELIVER (300 mg Eptinezumab, Woche 1 – 12, AMNOG Population b) vs. Galcanezumab-Beschluss (Metaanalyse, AMNOG Population b) vs. CONQUER (Studienpopulation) 34
Tabelle 2-13: Ergebnisdarstellung über alle Endpunkte, Dosierungen und Beobachtungsintervalle, AMNOG Population b 37
Tabelle 2-14: Studienpool – Studien, die den Zusatznutzen vs. BSC begründen 43
Tabelle 2-15: Ein- und Ausschlusskriterien (Studien mit dem Komparator Erenumab oder Galcanezumab zur Durchführung eines indirekten Vergleichs) 45
Tabelle 2-16: Vorbehandlung der Patienten in der CONQUER-Studie [1] 49

Tabelle 2-17: Ergebnisse der CONQUER-Studie in Mulleners et al. [1] 49
Tabelle 2-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 50
Tabelle 2-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 51
Tabelle 2-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche 52
Tabelle 2-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche 58
Tabelle 2-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche 59
Tabelle 3-1: Matrix der Endpunkte für den indirekten Vergleich von Eptinezumab vs. Erenumab bzw. Eptinezumab vs. Galcanezumab 60
Tabelle 3-2: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, Gesamtmortalität 61
Tabelle 3-3: Operationalisierung von Gesamtmortalität 62
Tabelle 3-4: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche 62
Tabelle 3-5: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b 63
Tabelle 3-6: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, Migränetage/Monat 64
Tabelle 3-7: Operationalisierung von Migränetage/Monat 65
Tabelle 3-8: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migränetage/Monat in RCT für indirekte Vergleiche 67
Tabelle 3-9: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Migränetage, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b 68
Tabelle 3-10: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 % aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b 70
Tabelle 3-11: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 75 % aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b 72
Tabelle 3-12: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b 73
Tabelle 3-13: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage, Responder (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b 73
Tabelle 3-14: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b 74
Tabelle 3-15: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage, Responder (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b 74

Tabelle 3-16: Sensitivitätsanalyse; Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Population 75

Tabelle 3-17: Sensitivitätsanalyse; Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage, Responder (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Population 75

Tabelle 3-18: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage, Responder (DELIVER, EVOLVE-1/2/REGAIN), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b 76

Tabelle 3-19: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage, Responder (DELIVER, EVOLVE-1/2/REGAIN), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b 77

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 78

Tabelle 3-21: Operationalisierung von Migräneattacken/Monat 78

Tabelle 3-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migräneattacken/Monat in RCT für indirekte Vergleiche 79

Tabelle 3-23: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Migräneattacken aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b 80

Tabelle 3-24: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migräneattacken (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b 82

Tabelle 3-25: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migräneattacken (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b 82

Tabelle 3-26: Sensitivitätsanalyse; Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migräneattacken (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Subpopulation 83

Tabelle 3-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, Kopfschmerztage/Monat 83

Tabelle 3-28: Operationalisierung von Kopfschmerztage/Monat 84

Tabelle 3-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kopfschmerztage/Monat in RCT für indirekte Vergleiche 85

Tabelle 3-30: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, EVOLVE-1/2/REGAIN), AMNOG Population b 86

Tabelle 3-31: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um ≥ 50 % aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, EVOLVE-1/2/REGAIN), AMNOG Population b 88

Tabelle 3-32: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Ergebnisse des indirekten Vergleiches Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab, AMNOG Population b 89

Tabelle 3-33: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Responder, Ergebnisse des indirekten Vergleiches Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab, AMNOG Population b 89

Tabelle 3-34: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Ergebnisse des indirekten Vergleiches Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab, AMNOG Population b 90

Tabelle 3-35: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Responder, Ergebnisse des indirekten Vergleiches Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab, AMNOG Population b..... 90
Tabelle 3-36: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 91
Tabelle 3-37: Operationalisierung von Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation 91
Tabelle 3-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation in RCT für indirekte Vergleiche..... 92
Tabelle 3-39: Ergebnisse für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b..... 93
Tabelle 3-40: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b..... 95
Tabelle 3-41: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Tage mit akuter Migränemedikation/Monat (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b..... 95
Tabelle 3-42: Sensitivitätsanalyse; Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Tage mit akuter Migränemedikation/Monat (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Population..... 96
Tabelle 3-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, PGIC/PGI-I..... 96
Tabelle 3-44: Operationalisierung von PGIC bzw. PGI-I..... 97
Tabelle 3-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC/PGI-I in RCT für indirekte Vergleiche..... 98
Tabelle 3-46: Ergebnisse für PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... 99
Tabelle 3-47: Ergebnisse für PGI-C/PGI-I, Ergebnisse des indirekten Vergleiches Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab, AMNOG Population b..... 100
Tabelle 3-48: Ergebnisse für PGI-C/PGI-I, Ergebnisse des indirekten Vergleiches Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab, AMNOG Population b..... 100
Tabelle 3-49: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 101
Tabelle 3-50: Operationalisierung von EQ-5D VAS..... 101
Tabelle 3-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT für indirekte Vergleiche..... 102
Tabelle 3-52: Ergebnisse für EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b..... 103
Tabelle 3-53: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für EQ-5D VAS (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b..... 105
Tabelle 3-54: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für EQ-5D VAS (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b..... 105

Tabelle 3-55: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für EQ-5D VAS (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Subpopulation 106
Tabelle 3-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 107
Tabelle 3-57: Operationalisierung von Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)..... 107
Tabelle 3-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HIT-6 in RCT für indirekte Vergleiche 108
Tabelle 3-59: Ergebnisse für HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b 109
Tabelle 3-60: Ergebnisse für HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte (Responder) aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b 111
Tabelle 3-61: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6 (DELIVER, LIBERTY), Veränderung gegenüber Baseline, 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b..... 112
Tabelle 3-62: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6, Responder (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b..... 112
Tabelle 3-63: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6 (DELIVER, LIBERTY), Veränderung gegenüber Baseline, 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b..... 113
Tabelle 3-64: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6, Responder (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b..... 113
Tabelle 3-65: Sensitivitätsanalyse; Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6 (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Subpopulation..... 114
Tabelle 3-66: Sensitivitätsanalyse; Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6, Responder (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Subpopulation..... 114
Tabelle 3-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, Migraine Specific Quality of Life (MSQ)..... 115
Tabelle 3-68: Operationalisierung von Lebensqualität MSQ 115
Tabelle 3-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migraine Specific Quality of Life (MSQ) in RCT für indirekte Vergleiche 116
Tabelle 3-70: Ergebnisse für MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... 117
Tabelle 3-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, unerwünschte Ereignisse..... 121
Tabelle 3-72: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse..... 121
Tabelle 3-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche..... 123
Tabelle 3-74: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt) aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b 123
Tabelle 3-75: Ergebnisse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b..... 125

Tabelle 3-76: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b 125
Tabelle 3-77: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b..... 126
Tabelle 3-78: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b..... 127
Tabelle 3-79: Sensitivitätsanalyse Ergebnisse des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Subpopulation..... 127
Tabelle 3-80: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen; DELIVER (100 mg Eptinezumab, Woche 1 – 12, AMNOG Population b) vs. Galcanezumab-Beschluss (Metaanalyse, AMNOG Population b) vs. CONQUER (Studienpopulation)..... 128
Tabelle 4-1: Eptinezumab v. Erenumab, AMNOG Population b (DELIVER, 12 Wochen, vs. LIBERTY) 129
Tabelle 4-2: Eptinezumab 300 mg v. Erenumab 140 mg, AMNOG Population b, EM-Patienten (DELIVER, 12 Wochen, vs. LIBERTY) 131
Tabelle 4-3: Eptinezumab v. Galcanezumab, AMNOG Population b (DELIVER, 12 Wochen, vs. EVOLVE-1/2/REGAIN) 133
Tabelle 6-1: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente für Erenumab 146
Tabelle 6-2: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente für Galcanezumab.... 148
Tabelle 6-3: Clinicaltrials – Liste der Studienregistereinträge mit Ein- bzw. Ausschlussgrund für Erenumab 153
Tabelle 6-4: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ein- bzw. Ausschlussgrund für Erenumab..... 158
Tabelle 6-5: ICTRP – Liste der Studienregistereinträge mit Ein- bzw. Ausschlussgrund für Erenumab..... 160
Tabelle 6-6: Clinicaltrials – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Galcanezumab 169
Tabelle 6-7: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Galcanezumab 172
Tabelle 6-8: ICTRP – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Galcanezumab 173
Tabelle 6-9 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBERTY aus Modul 4 des Erenumab-Dossiers [3] 179
Tabelle 6-10 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EVOLVE-1 (aus Modul 4 des Herstellerdossiers [64])..... 191
Tabelle 6-11 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EVOLVE-2 aus [64]..... 203
Tabelle 6-12 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REGAIN übernommen aus [64]..... 216

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Erenumab (AMNOG Population b, BSC) 47
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Galcanezumab (AMNOG Population b, BSC) 48
Abbildung 3: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab liegen keine Daten vor) 61
Abbildung 4: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Galcanezumab 120 mg 61
Abbildung 5: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab liegen keine Daten vor) 64
Abbildung 6: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Galcanezumab 120 mg 65
Abbildung 7: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab liegen keine Daten vor) 78
Abbildung 8: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Galcanezumab 120 mg 84
Abbildung 9: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab liegen keine Daten vor) 91
Abbildung 10: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Galcanezumab 120 mg 97
Abbildung 11: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab liegen keine Daten vor) 101
Abbildung 12: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab liegen keine Daten vor) 107
Abbildung 13: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Galcanezumab 120 mg 115
Abbildung 14: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab sind keine Daten vorhanden) 121
Abbildung 15: Flow-Chart der Studie LIBERTY (inklusive AMNOG Population b), aus [3] 189
Abbildung 16: Flow-Chart der Studie EVOLVE-, aus [64] 201
Abbildung 17: Flow-Chart der Studie EVOLVE-1 (AMNOG Population b), aus [64] 202
Abbildung 18: Flow-Chart der Studie EVOLVE-2, aus [64] 214
Abbildung 19: Flow-Chart der Studie EVOLVE-2 (AMNOG Population b), aus [64] 215
Abbildung 20: Flow-Chart der Studie REGAIN, aus [64] 227
Abbildung 21: Flow-Chart der Studie REGAIN (AMNOG Population b), aus [64] 228

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
BSC	*Best Supportive Care*
CGRP	*Calcitonin gene-related peptide*
CM	Chronische Migräne
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
EM	Episodische Migräne
EQ-5D-5L	5 Dimensionen-5-Level Lebensqualitätsinstrument der EuroQoL-Gruppe
EUCTR	*EU Clinical Trials Register*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMB	Galcanezumab
HIT-6	*Headache Impact Test-6*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention to treat*
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MMD	*Monthly Migraine Days* (Monatliche Migränetage)
MMRM	*Mixed Effect Model Repeated Measures*
MSQ	*Migraine Specific Quality of Life*
OR	*Odds ratio*
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RR	Relatives Risiko
RD	Risikodifferenz
SD	*Standard Deviation* (Standardabweichung)
SE	*Standard Error* (Standardfehler)
SMD	*Standardized Mean Difference* (hier: Hedges‘ g)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis

VAS	Visual Analogue Scale

1 Einleitung und Ergebnisübersicht

Für die Nutzenbewertung von Eptinezumab standen mit Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab drei mögliche Komparatoren zur Auswahl (Patientenpopulation b, Fragestellung b1, s. Modul 4), von denen Lundbeck Fremanezumab als Komparator gewählt hat. Die Auswahl des Komparators ist in Abschnitt 4.3.2.0 von Modul 4 des Dossiers ausführlich begründet. Wesentlich begründet sich die Wahl über die Ähnlichkeit der Studien und der Studienpopulationen der beiden Studien DELIVER und FOCUS sowie dem größtmöglichen Umfang vergleichbarer Endpunkte.

Zusätzlich zu dem maßgeblich bewertungsrelevanten indirekten Vergleich, der in Modul 4 abgebildet ist (DELIVER vs. FOCUS), wurden indirekte Vergleiche auch gegenüber den anderen beiden möglichen Komparatoren Erenumab und Galcanezumab berechnet, deren Ergebnisse im vorliegenden Anhang 4-H zu Modul 4 des Nutzendossiers dargestellt sind. Tabelle 1-1 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Vergleiche.

Tabelle 1-1: Zusätzlich durchgeführte indirekte Vergleiche (vorliegender Anhang 4-H)

Komparator	Vergleich	Eingeschlossene Studien	Daten der Einzelstudien (Quelle, Abschnitt)
Erenumab	Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg (Patientenpopulation b)	DELIVER (Eptinezumab)[a] LIBERTY (Erenumab)	DELIVER: Eigene Daten, detaillierte Ergebnisdarstellung in Modul 4, Übersicht in Abschnitt 2.2 des vorliegenden Anhangs-4H LIBERTY: G-BA-Beschluss, Modul 4 des Herstellers, IQWiG-Bewertung Übersicht in Abschnitt 2.1.1
	Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg (Patientenpopulation b)	DELIVER (Eptinezumab) [a] LIBERTY (Erenumab)	DELIVER: Eigene Daten, detaillierte Ergebnisdarstellung in Modul 4 Übersicht in Abschnitt 2.2 des vorliegenden Anhangs-4H LIBERTY: G-BA-Beschluss, Modul 4 des Herstellers, IQWiG-Bewertung Übersicht in Abschnitt 2.1.1
	Sensitivitätsanalyse Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg (Patientenpopulation b, EM-Patienten)	DELIVER (Eptinezumab) [a] LIBERTY (Erenumab)	DELIVER: Eigene Daten, detaillierte Ergebnisdarstellung in Modul 4 Übersicht in Abschnitt 2.2 des vorliegenden Anhangs-4H LIBERTY: G-BA-Beschluss, Modul 4 des Herstellers, IQWiG-Bewertung Übersicht in Abschnitt 2.1.1 des vorliegenden Anhangs-4H

Komparator	Vergleich	Eingeschlossene Studien	Daten der Einzelstudien (Quelle, Abschnitt)
Galcanezumab	Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab 120 mg (Patientenpopulation b)	DELIVER (Eptinezumab) [a] Metaanalyse aus EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN (Galcanezumab)	DELIVER: Eigene Daten, detaillierte Ergebnisdarstellung in Modul 4 Übersicht in Abschnitt 2.2 des vorliegenden Anhangs-4H EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN: G-BA-Beschluss, IQWiG-Bewertung, Übersicht in Abschnitt 2.1.2 des vorliegenden Anhangs-4H
	Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab 120 mg (Patientenpopulation b)	DELIVER (Eptinezumab) [a] Metaanalyse aus EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN (Galcanezumab)	DELIVER: Eigene Daten, detaillierte Ergebnisdarstellung in Modul 4 Übersicht in Abschnitt 2.2 des vorliegenden Anhangs-4H EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN: G-BA-Beschluss, IQWiG-Bewertung
[a]Daten vom Beobachtungsintervall Woche 1 – 12 (Ausnahme: Unerwünschte Ereignisse), getrennte Berechnung für die beiden Dosierungen 100 mg und 300 mg Eptinezumab.			

Zielsetzung: Die vorliegende Ergebnisdarstellung liefert Hintergrundinformationen, die es ermöglichen, die Ergebnisse der DELIVER Studie (Eptinezumab vs. BSC (Placebo)) auch im Vergleich zu den Ergebnissen zu beurteilen, die dem beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab bzw. Galcanezumab zugrunde liegen.

Ergebnis: Die Ergebnisse der zusätzlich durchgeführten indirekten Vergleiche (Eptinezumab vs. Erenumab und Eptinezumab vs. Galcanezumab) stehen den Ergebnissen, auf denen der in Modul 4 abgeleitete Zusatznutzen von Eptinezumab vs. Fremanezumab beruht, nicht entgegen. Für keinen patientenrelevanten Endpunkt ergab sich in irgendeinem Vergleich ein signifikanter Nachteil der Eptinezumab-Behandlung.

Im Vergleich von Eptinezumab gegenüber Erenumab ergaben sich für 100 mg Eptinezumab signifikante Vorteile für die Reduktion der Migräneattacken/Monat sowie die Tage mit akuter Migränemedikation/Monat. Eingeschränkt ist dieser Vergleich durch eine unterschiedliche zeitliche Erfassung sowie eine unterschiedliche Auswahl an Wirkstoffen für „akute Migränemedikation“. Potenzielle Unterschiede in den bewertungsrelevanten Endpunkten MSQ, PGIC und MBS können nicht beurteilt werden, da diese Endpunkte in der Studie LIBERTY nicht erhoben sind.

Im Vergleich von 100 mg Eptinezumab gegenüber Galcanezumab ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionen. Dieses Bild bleibt auch unter qualitativer Berücksichtigung der CONQUER-Studie bestehen (Tabelle 2-11). Potenzielle Unterschiede in den bewertungsrelevanten Endpunkten HIT-6, EQ-5D und MBS können nicht beurteilt werden, da diese Endpunkte in den Galcanezumab-Studien nicht erhoben sind.

Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche sind in den Tabellen Tabelle 1-2 bis Tabelle 1-4 zusammenfassend dargestellt.

Limitationen: Die Vergleiche gegenüber Erenumab und Galcanezumab haben eine niedrigere Aussagesicherheit als der Vergleich gegenüber Fremanezumab. Diese Limitationen wurden nur selektiv durch weitergehende Analysen adressiert, da Erenumab und Galcanezumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt wurden.

Limitationen des Vergleiches von Eptinezumab vs. Erenumab

Dem Vergleich von Eptinezumab vs. Erenumab über den Brückenkomparator BSC (Placebo) liegt auf der Seite von Erenumab die Studie LIBERTY zugrunde. Für die Bewertung wurde die AMNOG Population b herangezogen. In der Studie LIBERTY wurde mit 140 mg nur eine der beiden zugelassenen Erenumab-Dosierungen untersucht (70 mg wurden nicht untersucht). Zudem sind lediglich Patienten mit episodischer Migräne (EM) eingeschlossen, wodurch nur ein Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes abgedeckt ist. Diesen Limitationen wird begegnet, indem nicht nur AMNOG Population b der DELIVER-Studie mit den LIBERTY-Ergebnissen verglichen werden, sondern zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt wurde, in der auf der Seite von Eptinezumab lediglich Patienten eingeschlossen wurden, die a) mit 300 mg Eptinezumab behandelt wurden und b) an episodischer Migräne leiden.

Die Aussagesicherheit der berechneten Ergebnisse wird durch eine unterschiedliche Erhebung der Migräneendpunkte (gemittelter monatlicher Wert über Woche 1 – 12 in DELIVER vs. Wert in Monat 3 in LIBERTY) herabgestuft. Es wurden keine zusätzlichen Berechnungen durchgeführt, um dieser Unsicherheit zu begegnen.

Limitationen des Vergleiches von Eptinezumab vs. Galcanezumab

Der beträchtliche Zusatznutzen von Galcanezumab vs. BSC (Placebo; Verfahrensnummer D-445) beruht maßgeblich auf metaanalytischen Zusammenfassungen der Ergebnisse der drei Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN. Diese Ergebnisse wurden auch für den in diesem Dokument dargestellten indirekten Vergleich verwendet. Dabei ist zu beachten, dass Ergebnisse, für die IQWiG und G-BA keine Metaanalyse durchgeführt haben, bzw. wo die Ergebnisse der Metaanalyse heterogen waren, im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt wurden. Bei den Morbiditätsendpunkten führt dieses Vorgehen dazu, dass die Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 % nicht in den indirekten Vergleich eingeflossen ist. Dadurch wird der Umfang der vergleichbaren Endpunkte reduziert. Die Anzahl der vergleichbaren Morbiditätsendpunkte ist für Eptinezumab und Galcanezumab zudem dadurch eingeschränkt, dass z. B. die Endpunkte HIT-6 und EQ-5D VAS zwar in DELIVER, nicht aber in den Galcanezumab-Studien erhoben wurden. Unerwünschte Ereignisse sind im indirekten Vergleich ebenfalls nicht berücksichtigt worden. Für unerwünschte Ereignisse sind im G-BA-Beschluss keine Ergebnisse metaanalytischer Zusammenfassungen angegeben. Begründet ist der Verzicht auf entsprechende Metaanalysen mit der niedrigen Rate unerwünschter Ereignisse, sowohl in den Galcanezumab- als auch in den Placebo-Studienarmen. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen von DELIVER überein, wo im 100 mg-Eptinezumab-Arm

entsprechend niedrige Ereignisraten beobachtet wurden. Die Ereignisraten der verschiedenen Studien (UE, SUE und Abbruch wegen UE) sind in die Ergebnisdarstellung aufgenommen worden (Tabelle 3-80) und lassen somit eine qualitative Bewertung zu, auch wenn unerwünschte Ereignisse formal nicht in den indirekten Vergleich eingeflossen sind. Ein relevanter Unterschied zwischen den Interventionen wird nicht beobachtet, so dass die Ergebnisse in den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität dadurch nicht in Frage gestellt werden.

Die im vorliegenden Dokument dargestellten indirekten Vergleiche basieren auf den Daten, die in den G-BA-Beschlüssen zu Erenumab und Galcanezumab dargestellt sind. Die systematischen Recherchen zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergaben für Erenumab keine zusätzlich zu berücksichtigende Evidenz. Für Galcanezumab hingegen wurde die Studie CONQUER identifiziert, die von Fragestellung, Design und Studienpopulation der Studie DELIVER ähnlich ist. Theoretisch wäre die Studie CONQUER somit besser für einen Vergleich mit der Studie DELIVER geeignet als die kleinen Teilpopulationen der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN, die der Nutzenbewertung von Galcanezumab zugrunde liegen. Da in der Publikation der Studienergebnisse von CONQUER jedoch nicht angegeben ist, welcher Anteil der Patienten auf ≥ 2 der in Deutschland zugelassenen Therapien Metoprolol/Propranolol, Amitriptylin, Flunarizin und Topiramat versagt haben [1], d. h. wie viele Patienten AMNOG Population b entsprechen, noch diese Population separat ausgewertet ist, kann die Studie CONQUER in den dargestellten indirekten Vergleichen nicht berücksichtigt werden. Dieses Vorgehen wird als angemessen eingestuft, da Galcanezumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt wurde und auch der Zusatznutzen nicht im Vergleich zu Galcanezumab-Daten abgeleitet wurde. Bei einer Wahl von Galcanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie würde die Einbeziehung von CONQUER und die Durchführung entsprechender Sensitivitätsanalysen jedoch als notwendig erachtet. Um den potenziellen Einfluss dieser neuen Studiendaten einschätzen zu können, sind die Ergebnisse der CONQUER-Studie, die Ergebnisse zu Galcanezumab im G-BA Beschluss und die Ergebnisse von DELIVER in Tabelle 2-11 deskriptiv nebeneinandergestellt. Die Ergebnisse sind für die beiden Interventionen insgesamt von einer vergleichbaren Größenordnung.

Für den indirekten Vergleich von Eptinezumab vs. Fremanezumab wurden aus der Studie DELIVER die Daten der Wochen 1 – 12 herangezogen (s. Modul 4), weil es sich hierbei um eine vergleichbare Studiendauer handelt. Die Studien der Komparatoren haben eine unterschiedliche Studiendauer: EVOLVE-1 und EVOLVE-2 sind Studien mit einer Studiendauer von 6 Monaten, die Studie REGAIN hat mit einer Studiendauer von 3 Monaten eine vergleichbare Länge wie LIBERTY und FOCUS. Für die Nutzenbewertung von Galcanezumab hat der G-BA die Studien EVOLVE-1/2 und REGAIN trotz der unterschiedlichen Studiendauer metaanalytisch zusammengefasst. Die Endpunkte der Studie DELIVER waren – mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse – nicht über Woche 1 – 24, sondern separat für die beiden Beobachtungsintervalle Woche 1 – 12 sowie 13 – 24 prädefiniert. Für die beste Vergleichbarkeit der durchgeführten Analysen wurden für alle indirekten Vergliche die DELIVER-Daten von Woche 1 – 12 herangezogen. Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

1.1 Eptinezumab vs. Erenumab – Ergebnisübersicht

1.1.1 Eptinezumab 100 mg und Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg; Patientenpopulation b

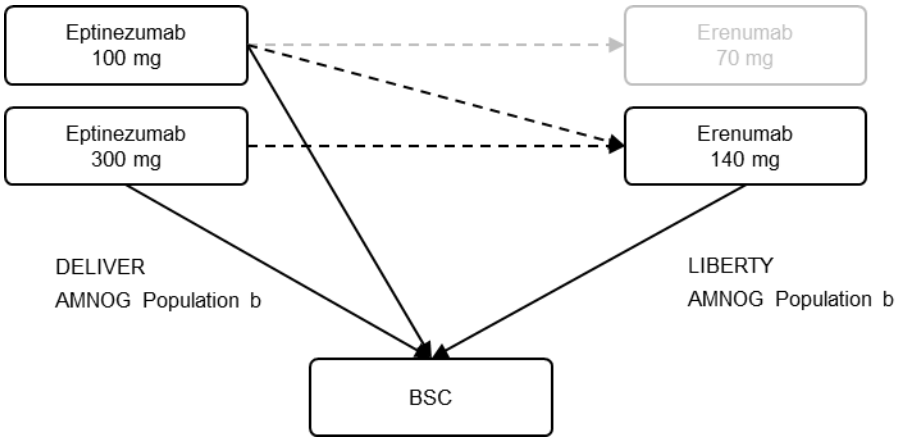


Tabelle 1-2: Eptinezumab v. Erenumab, AMNOG Population b (DELIVER vs. LIBERTY)

	Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg		**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Endpunkt	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)**	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)**
AMNOG Population b				
Mortalität				
Gesamtmortalität	-	-	-	-
Morbidität				
Migränetage/Monat; Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -1,29 [-2,73; 0,15] p = 0,0784	-0,22 [-0,46; 0,03]	MD = -1,69 [-3,1; -0,28] **p = 0,0189**	-0,29 [-0,53; -0,05]
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 %	RR = 1,45 [0,74; 2,84] P = 0,2741	-	RR = 1,66 [0,85; 3,24] p = 0,1354	-
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 %	RR = 2,62 [0,65; 10,59] p = 0,1777	-	RR = 3,01 [0,75; 12,13] p = 0,1219	-
Migräneattacken/Monat; Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -1,06 [-1,83; -0,29] **p = 0,0073**	-0,33 [-0,57; -0,09]	MD = -1,26 [-2,03; -0,49] **p = 0,0014**	-0,39 [-0,63; -0,15]
Tage mit akuter Migränemedikation/ Monat	MD = -1,09 [-2,1; -0,08] **p = 0,0340**	-0,26 [-0,5; -0,02]	MD = -1,49 [-2,53; -0,45] **p = 0,0050**	-0,34 [-0,59; -0,1]

	Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg		**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Endpunkt	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)**	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)**
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 3,85 [-2,46; 10,16] p = 0,2320	0,15 [-0,1; 0,39]	MD = 5,95 [-0,34; 12,24] p = 0,0638	0,23 [-0,01; 0,47]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -0,2 [-2,31; 1,91] p = 0,8526	-0,02 [-0,27; 0,22]	MD = -1,9 [-4,04; 0,24] p = 0,0818	-0,21 [-0,46; 0,03]
HIT-6, Responder ≥ 5 Punkte	RR = 0,79 [0,52; 1,2] p = 0,2783	-	RR = 0,81 [0,53; 1,22] p = 0,3057	-
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR = 0,97 [0,69; 1,36] p = 0,8643	-	RR = 0,97 [0,69; 1,36] p = 0,8643	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 0,41 [0,03; 6,26] p = 0,5240	-	RR = 0,74 [0,05; 10,96] p = 0,8293	-
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 4,21[0,07; 268,69] p = 0,4976	-	RR = 29,24 [0,69; 1232,15] p = 0,0770	-

EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Lebensqualitätsmessinstruments der EuroQoL-Gruppe; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire; n. b.: nicht berechnet

p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Beobachtungsdauer 3 Monate/12 Wochen, Ausnahme: Die Beobachtungsdauer beträgt 24 Wochen in der Studie DELIVER und 3 Monate in der Studie LIBERTY.

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b" für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

Signifikante p-Werte sind **fett** hervorgehoben.

1.1.2 Sensitivitätsanalyse: Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg, Patientenpopulation b, Patienten mit episodischer Migräne (EM)

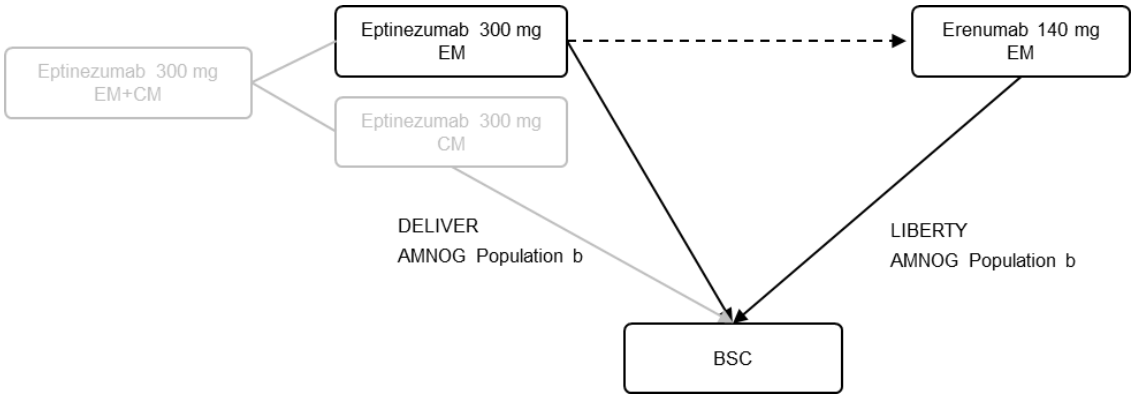


Tabelle 1-3: Eptinezumab 300 mg v. Erenumab 140 mg, AMNOG Population b, EM-Patienten (DELIVER vs. LIBERTY)

	Eptinezumab 300 mg (EM-Patienten) vs. Erenumab 140 mg (EM-Patienten)	
Endpunkt	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)**
AMNOG Population b		
Mortalität		
Gesamtmortalität	-	-
Morbidität		
Migränetage/Monat; Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -1,49 [-2,93; -0,05] **p = 0,0420**	-0,27 [-0,54; -0,01]
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 %	RR = 2,24 [1,07; 4,71] **p = 0,0327**	-
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 %	RR = 3,16 [0,7; 14,32] p = 0,1352	-
Migräneattacken/Monat; Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -1,36 [-2,13; -0,59] **p = 0,0006**	-0,46 [-0,73; -0,19]
Tage mit akuter Migränemedikation/Monat	RR = -1,19 [-2,23; -0,15] **p = 0,0250**	-0,3 [-0,57; -0,04]
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 2,45 [-4,14; 9,04] p = 0,4664	0,1 [-0,17; 0,36]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -3,2 [-5,6; -0,8] **p = 0,0091**	-0,35 [-0,62; -0,08]
HIT-6, Responder ≥ 5 Punkte	RR = 0,86 [0,56; 1,33] p = 0,5068	-

	Eptinezumab 300 mg (EM-Patienten) vs. Erenumab 140 mg (EM-Patienten)	
Endpunkt	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges‘ g (kontinuierliche Endpunkte)**
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR = 0,97 [0,67; 1,4] p = 0,8744	-

EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Lebensqualitätsmessinstruments der EuroQoL-Gruppe; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire; n. b.: nicht berechnet

p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Beobachtungsdauer 3 Monate/12 Wochen, Ausnahme: Die Beobachtungsdauer beträgt 24 Wochen in der Studie DELIVER und 3 Monate in der Studie LIBERTY.

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

Signifikante p-Werte sind **fett** hervorgehoben.

1.2 Eptinezumab vs. Galcanezumab - Ergebnisübersicht

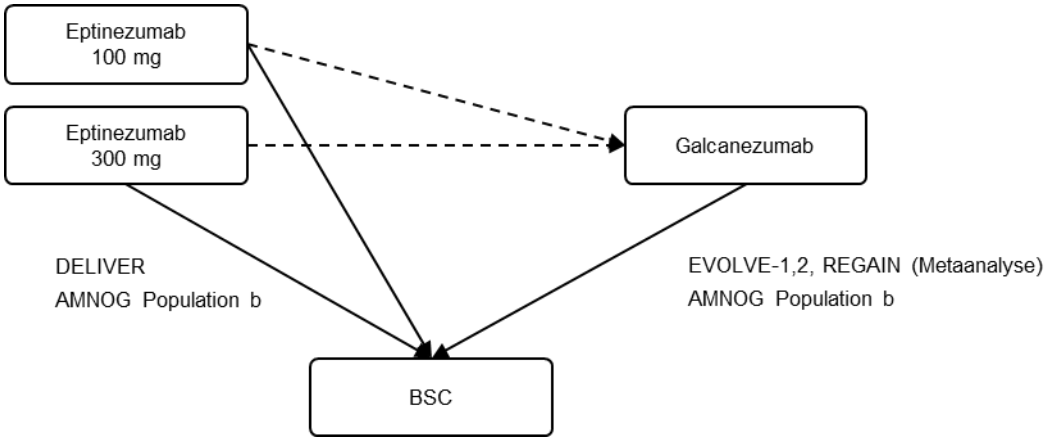


Tabelle 1-4: Eptinezumab v. Galcanezumab, AMNOG Population b (DELIVER vs. EVOLVE-1/2/REGAIN)

	Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab 120 mg		**Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab 120 mg**	
Endpunkt	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges‘ g (kontinuierliche Endpunkte)**	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges‘ g (kontinuierliche Endpunkte)**
AMNOG Population b				
Mortalität				
Gesamtmortalität	-	-	-	-

		Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab 120 mg		Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab 120 mg	
Endpunkt		**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)**	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)**
Morbidität					
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 %		RR = 0,78 [0,52; 1,15] p = 0,2065	-	RR = 0,89 [0,6; 1,31] p = 0,5489	-
Kopfschmerztage pro Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert		MD = 1,07 [-0,54; 2,68] p = 0,1928	0,17 [-0,09; 0,44]	MD = 0,77 [-0,82; 2,36] p = 0,3418	0,13 [-0,14; 0,39]
Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um ≥ 50 %		RR = 0,87 [0,58; 1,3] p = 0,4862	-	RR = 0,99 [0,66; 1,48] p = 0,9569	-
Veränderung des Migränezustandes unter Therapie (PGI-I) oder PGIC		MD = -0,16 [-0,5; 0,18] p = 0,3501	-0,13 [-0,39; 0,14]	MD = -0,26 [-0,6; 0,08] p = 0,1289	-0,2 [-0,47; 0,06]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
MSQ	Einschränkung der Rollenfunktion	MD = 2,53 [-4,37; 9,43] p = 0,4725	0,1 [-0,17; 0,38]	MD = 6,33 [-0,54; 13,2] p = 0,0709	0,25 [-0,02; 0,53]
	Verhinderung der Rollenfunktion	MD = 4,61[-1,98; 11,2] p = 0,1700	0,19 [-0,08; 0,47]	MD = 6,91 [0,35; 13,47] p = **0,0391**	0,29 [0,01; 0,56]
	Emotionale Funktion	MD = 3,09 [-4,85; 11,03] p = 0,4455	0,11 [-0,17; 0,38]	MD = 5,59 [-2,31; 13,49] p = 0,1654	0,19 [-0,08; 0,47]

KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGI-I: Patient Global Impression – Improvement; n. b.: nicht berechnet

p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Beobachtungsdauer beträgt 12 Wochen in der Studie DELIVER (24 Wochen für unerwünschte Ereignisse), 3 Monate für die Studie REGAIN und 6 Monate für die Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2.

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b" für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

Signifikante p-Werte sind **fett** hervorgehoben.

2 Datengrundlage

2.1 Erenumab und Galcanezumab - Studienergebnisse in den G-BA-Beschlüssen

Die folgenden Abschnitte stellen die zu Erenumab und Galcanezumab in den zugehörigen G-BA-Beschlüssen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V dar. Die Ergebnisdarstellung ist auf die Endpunkte beschränkt, die auch in der Eptinezumab-Studie DELIVER erhoben wurden und somit für indirekte Vergleiche herangezogen werden können.

2.1.1 Nutzenbewertung von Erenumab

Im folgenden Abschnitt sind die Ergebnisse dargestellt, die im G-BA-Beschluss zu Erenumab publiziert wurden [2]. Die indirekten Vergleiche von Eptinezumab vs. Erenumab basieren auf den Ergebnissen der Studie DELIVER auf der einen Seite und den hier dargestellten Ergebnissen der Studie LIBERTY auf der anderen Seite.

Tabelle 2-1: Erenumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Mortalität

Studie LIBERTY	**Erenumab + BSC**		**Placebo + BSC**		**Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC**
Endpunktkategorie Endpunkt	**N**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert**
Mortalität					
Gesamtmortalität	86	0 (0)	104	0 (0)	-

Tabelle 2-2: Erenumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Morbidität (binäre Endpunkte)

Studie LIBERTY	**Erenumab + BSC**		**Placebo + BSC**		**Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC**
Endpunktkategorie Endpunkt	**N**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert**
Morbidität					
Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 %	86	26 (30,2)	104	14 (13,5)	2,25 [1,25; 4,03]; 0,005[a]
a: eigene Berechnung des IQWiG; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994). Zusätzlich ist im G-BA-Beschluss eine Reduktion der Migräneattacken/Monat um ≥ 50 % ergänzend dargestellt. Dieser Endpunkt wurde in der Studie DELIVER nicht erhoben und ist in die vorliegende Darstellung nicht augenommen worden.					

Tabelle 2-3: Erenumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Morbidität (kontinuierliche Endpunkte)

Studie LIBERTY **Endpunkt-kategorie** **Endpunkt**[a]	**Erenumab + BSC**			**Placebo + BSC**			**Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC**
	N[b]	**Werte Studien-beginn (MW(SD)**	**Änderung Woche 12 MW**[c] **(SE)**	**N**[b]	**Werte Studien-beginn (MW(SD)**	**Änderung Woche 12 MW**[c] **(SE)**	**MD [95%-KI] p-Wert**[d]
Morbidität							
Gesundheits-zustand (EQ-5D VAS)[e]	86	79,66 (16,80)	2,1 (2,12)	104	77,50 (19,92)	0,76 (1,81)	1,35 [−4,18; 6,88] 0,630

a: Im Beschluss sind zusätzlich Ergebnisse der Endpunkte MPFID (Migraine Physical Function Impact Diary) und WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) angegeben. Die Ergebnisse sind in der vorliegenden Tabelle nicht dargestellt, da sie nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen werden (der MPFID wurde in der Studie DELIVER nicht erhoben, der WPAI wurde in aktuellen Bewertungen nicht vom G-BA herangezogen, sofern die Beeinträchtigung durch Kopfschmerz über den HIT-6 in den Studien bereits abgebildet ist).

b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

c: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population

d: Effekt, Konfidenzintervall und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) adjustiert bezüglich

Baselinewert, Krankheitsschwere, Visite sowie Wechselwirkung von Behandlung und Visite

e: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil von Erenumab

Tabelle 2-4: Erenumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie LIBERTY **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Erenumab + BSC**		**Placebo + BSC**		**Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC**
	N	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6); Verbesserung um ≥ 5 Punkte	86	44 (51,2)	104	28 (26,9)	1,90 [1,30; 2,77]; < 0,001[a]

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

Tabelle 2-5: Erenumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Nebenwirkungen

Studie LIBERTY **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Erenumab + BSC**		**Placebo + BSC**		**Erenumab + BSC vs. Placebo + BSC**
	N	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert**
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	86	52 (60,5)	104	61 (58,7)	-
SUE	86	2 (2,3)	104	1 (1,0)	2,42 [0,22; 26,22]; 0,592[a]
Abbruch wegen UE	86	0 (0)	104	2 (1,9)	–[b]; 0,228[a]
a: eigene Berechnung des IQWiG; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994). b: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da laut G-BA nicht informativ					

In der Nutzenbewertung von Erenumab wurden – im Gegensatz zu den Bewertungen von Galcanezumab und Fremanezumab – bereits im Herstellerdossier Auswertungen der AMNOG Population b dargestellt. Daher konnten Ergebnisse zu Endpunkten, die nicht im G-BA-Beschluss berücksichtigt worden sind, Modul 4 des Herstellerdossiers [3] entnommen und zusätzlich im indirekten Vergleich berücksichtigt werden. Dies betrifft die Endpunkte:

- Migränetage/Monat; Veränderung gegenüber dem Baselinewert
- Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 %
- Migräneattacken/Monat; Veränderung gegenüber dem Baselinewert
- Tage mit akuter Migränemedikation/Monat
- HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert

2.1.2 Nutzenbewertung von Galcanezumab

Im folgenden Abschnitt sind die Ergebnisse dargestellt, die im G-BA-Beschluss zu Galcanezumab publiziert wurden [4]. Die indirekten Vergleiche von Eptinezumab vs. Galcanezumab basieren auf den Ergebnissen der Studie DELIVER auf der einen Seite und den

hier dargestellten Ergebnissen von metaanalytischen Zusammenfassungen der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN auf der anderen Seite.

Tabelle 2-6: Galcanezumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Mortalität

Studie **Endpunkt-kategorie** **Endpunkt**	**Galcanezumab + BSC**		**Placebo + BSC**		**Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC**
	N	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert**
Mortalität					
Gesamtmortalität					
EVOLVE-1	7	0 (0)	10	0 (0)	-
EVOLVE-2	27	0 (0)	28	0 (0)	-
EVOLVE-1/2[a]	34	0 (0)	38	0 (0)	-
REGAIN	36	0 (0)	110	0 (0)	-
a: IPD-Metaanalyse; logistische Regression mit Termen für Behandlung und Studie.					

Tabelle 2-7: Galcanezumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Morbidität (binäre Endpunkte)

Studie **Endpunkt-kategorie** **Endpunkt**	**Galcanezumab + BSC**		**Placebo + BSC**		**Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC**
	N	**Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95% KI]**	**N**	**Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95% KI]**	**RR [95% KI]** **p-Wert[a]**
Morbidität					
Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum[b]					
EVOLVE-1	7	42,86 [27,84; 59,31]	10	15,00 [7,55; 27,61]	2,86 [1,34; 6,09] 0,010
EVOLVE-2	27	65,43 [57,61; 72,50]	28	14,29 [9,67; 20,59]	4,58 [3,08; 6,81] <0,001
EVOLVE-1/2[c]	34	60,88 [53,85; 67,49]	38	14,22 [10,20; 19,50]	4,28 [3,03; 6,04] < 0,001
REGAIN	36	41,67 [35,22; 48,41]	110	10,00 [7,92; 12,56]	4,17 [3,15; 5,51] < 0,001
Gesamt[d]					4,21 [3,39; 5,24] < 0,001

Studie **Endpunkt-kategorie** **Endpunkt**	**Galcanezumab + BSC**		**Placebo + BSC**		**Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC**
	N	**Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95% KI]**	**N**	**Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95% KI]**	**RR [95% KI]** **p-Wert[a]**
Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 75 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum[b]					
EVOLVE-1	7	26,19 [14,38; 42,85]	10	6,67 [2,32; 17,71]	3,93 [1,22; 12,64] 0,025
EVOLVE-2	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[c]	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[d]	Heterogenität: Q = 3,88, df = 1, p = 0,049; I^2 = 74,2 %				
Migränetage/Monat, Reduktion um 100 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum[b]					
EVOLVE-1	7	9,52 [3,32; 24,40]	10	6,67 [2,32; 17,71]	1,43 [0,34; 6,06] 0,606
EVOLVE-2	27	19,75 [14,21; 26,78]	28	0,00 [k. A.]	k. A.[e,f]
EVOLVE-1/2[c]	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.]	110	0,30 [0,07; 1,26]	k. A.[e, g]
Gesamt[d]					-
Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum[b] (ergänzend dargestellt)					
EVOLVE-1	7	38,10 [23,82; 54,78]	10	16,67 [8,72; 29,50]	2,29 [1,09; 4,81] 0,032
EVOLVE-2	27	46,30 [28,59; 54,18]	28	13,10 [8,70; 19,25]	3,54 [2,29; 5,45] < 0,001
EVOLVE-1/2[c]	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[d]					3,63 [2,87; 4,60] < 0,001
Die Reduktion der Migränetage/Monat um 100 % ist in der Studie DELIVER abweichend berechnet worden. Daher sind die Ergebnisse zwar an dieser Stelle präsentiert, aber nicht in den indirekten Vergleich eingeflossen.					

Studie Endpunkt-kategorie Endpunkt	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95% KI]	N	Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert[a]
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. b: Monat 1 – 6 (EVOLVE-1/-2) bzw. Monat 1 – 3 (REGAIN). c: IPD-Metaanalyse; gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Studie; Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF. d: Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt. e: Keine Darstellung, da nicht informativ. f: Im Placebo + BSC-Arm hatte keine Person zu einem Zeitpunkt ein Ereignis. g: Im Galcanezumab-Arm hatte keine Person zu einem Zeitpunkt ein Ereignis; im Vergleichsarm hatte 1 Patient zu einem Zeitpunkt (Monat 3) 1 Ereignis.					

Tabelle 2-8: Galcanezumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Morbidität (kontinuierliche Endpunkte)

Studie Endpunkt-kategorie Endpunkt[a]	Galcanezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N[b]	Werte Studien-beginn[e] (MW (SD))	Änderung[c] MW[d] (SE)	N[b]	Werte Studien-beginn[e] (MW (SD))	Änderung[c] MW[d] (SE)	MD [95%-KI] p-Wert
Morbidität							
Kopfschmerztage/Monat (ergänzend dargestellt)							
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[f]	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[g]							-3,77 [-5,19; -2,34] < 0,001
Schwere der Erkrankung PGI-I[h]							
EVOLVE-1	7	-	2,55 (0,38)	10	-	3,52 (0,29)	-0,97 [-2,03; 0,09] 0,069
EVOLVE-2	27	-	2,31 (0,19)	26	-	3,40 (0,22)	-1,09 [-1,64; -0,55]

Studie **Endpunkt-kategorie** **Endpunkt**[a]	**Galcanezumab + BSC**			**Placebo + BSC**			**Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC**
	N[b]	**Werte Studien-beginn**[e] **(MW (SD))**	**Änderung**[c] **MW**[d] **(SE)**	**N**[b]	**Werte Studien-beginn**[e] **(MW (SD))**	**Änderung**[c] **MW**[d] **(SE)**	**MD [95%-KI] p-Wert**
							< 0,001
EVOLVE-1/2[f]	34	-	2,25 (0,21)	36	-	3,37 (0,19)	-1,12 [-1,60; -0,64] < 0,001
REGAIN	34	-	2,94 (0,18)	102	-	3,63 (0,12)	-0,69 [-1,04; -0,34] < 0,001
Gesamt[g]							-0,84 [-1,12; -0,56] < 0,001 Hedges‘ g: -0,87 [-1,17; -0,57]

a: Zusätzlich im G-BA-Beschluss dargestellt sind Ergebnisse zum PGS-S und zu Migränestunden/Monat. Diese Endpunkte sind in der Studie DELIVER nicht erhoben und aus diesem Grund in diese Darstellung nicht übernommen.

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

c: Migränestunden/Monat und PGI-I: gemittelt über Monate 1–6 (EVOLVE-1/-2) bzw. Monate 1–3 (REGAIN); PGI-S und MSQ: gemittelt über Monate 4–6 (EVOLVE-1/-2) bzw. zu Monat 3 (REGAIN).

d: 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 (außer bei Migränestunden/Monat) mit einem Term für Anzahl der Migränetage/Monat (< 8 / ≥ 8). Bei REGAIN darüber hinaus mit Termen für Medikamentenübergebrauch und studienbegleitender Migräneprophylaxe.

e: PGI-I: keine Erhebung der Veränderung zu Behandlungsbeginn.

f: IPD-Metaanalyse; MMRM mit Termen für Behandlung, Anzahl der Migränetage/Monat (< 8/≥ 8; Term entfällt bei Migränestunden/Monat), geografische Region, Wert zu Studienbeginn, Zeitpunkt (Monat) und Studie sowie für die Interaktionen Behandlung x Zeitpunkt und Wert zu Behandlungsbeginn x Zeitpunkt.

g: Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt.

h: Niedrigere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, negative Gruppenunterschiede bedeuten einen Vorteil für Galcanezumab.

Tabelle 2-9: Galcanezumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie Endpunkt-kategorie Endpunkt	Galcanezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N[a]	Werte Studien-beginn[d] (MW(SD)	Änderung[b] MW[c] (SE)	N[a]	Werte Studien-beginn[d] (MW(SD)	Änderung[b] MW[c] (SE)	MD [95%-KI] p-Wert[c]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MSQ Einschränkung der Rollenfunktion[e]							
EVOLVE-1	7	46,5 (25,27)	21,42 (10,55)	8	48,9 (14,41)	16,14 (8,57)	5,28 [-26,30; 36,87] 0,720
EVOLVE-2	26	53,0 (13,22)	25,74 (3,77)	21	48,3 (12,98)	13,79 (4,25)	11,95 [1,37; 22,53] 0,028
EVOLVE-1/2[f]	33	51,7 (16,15)	23,99 (4,28)	29	48,4 (13,18)	14,06 (4,10)	9,93 [0,19; 19,67] 0,046
REGAIN	30	40,4 (18,89)	20,07 (3,67)	96	38,1 (18,26)	12,01 (2,43)	8,07 [0,51; 15,62] 0,037
Gesamt[g]							8,77 [2,80; 14,74] 0,004 Hedges‘ g[h]: 0,44 [0,14; 0,75]
MSQ Verhinderung der Rollenfunktion[e]							
EVOLVE-1	7	60,0 (27,39)	8,72 (9,73)	8	68,5 (14,35)	15,28 (8,09)	-6,56 [-35,46; 22,35] 0,630
EVOLVE-2	26	69,8 (15,09)	17,62 (3,68)	21	64,8 (15,41)	9,14 (4,23)	8,48 [-1,91; 18,87] 0,107
EVOLVE-1/2[f]	33	67,8 (18,22)	14,74 (4,19)	29	65,8 (15,02)	9,01 (4,02)	5,74 [-3,76; 15,23] 0,231
REGAIN	30	54,1 (21,48)	16,52 (3,47)	96	55,1 (21,08)	9,29 (2,29)	7,23 [0,05; 14,42] 0,049
Gesamt[g]							6,69 [0,96; 12,42] 0,022 Hedges‘ g[h] 0,35 [0,05; 0,66]
MSQ Emotionale Funktion[e]							
EVOLVE-1	7	50,05 (38,08)	20,38 (13,76)	8	54,7 (20,07)	14,27 (11,26)	6,11 [-34,91; 47,13] 0,751
EVOLVE-2	26	69,6 (19,94)	15,12 (3,60)	21	62,7 (19,06)	12,83 (4,18)	2,29 [-7,96; 12,54] 0,654

Studie Endpunkt-kategorie Endpunkt	Galcanezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N[a]	Werte Studien-beginn[d] (MW(SD)	Änderung[b] MW[c] (SE)	N[a]	Werte Studien-beginn[d] (MW(SD)	Änderung[b] MW[c] (SE)	MD [95%-KI] p-Wert[c]
EVOLVE-1/2[f]	33	65,7 (25,27)	13,67 (4,66)	29	60,5 (19,40)	11,06 (4,48)	2,61 [-8,01; 13,23] 0,624
REGAIN	30	45,9 (23,43)	22,94 (4,51)	96	44,9 (24,88)	10,37 (2,96)	12,57 [3,20; 21,95] 0,009
Gesamt[g]							8,21 [1,18; 15,24] 0,022 Hedges‘ g[h]: 0,35 [0,05; 0,66]

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

b: Gemittelt über Monate 4–6 (EVOLVE-1/-2) bzw. zu Monat 3 (REGAIN).

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 (außer bei Migränestunden/Monat) mit einem Term für Anzahl der Migränetage/Monat (< 8 / ≥ 8). Bei REGAIN darüber hinaus mit Termen für Medikamentenübergebrauch und studienbegleitender Migräneprophylaxe.

d: Wert zu Behandlungsbeginn

E: Ein höherer Score bedeutet eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten, positive Gruppenunterschiede bedeuten einen Vorteil für Galcanezumab.

f: IPD-Metaanalyse; MMRM mit Termen für Behandlung, Anzahl der Migränetage/Monat (< 8/≥ 8; Term entfällt bei Migränestunden/Monat), geografische Region, Wert zu Studienbeginn, Zeitpunkt (Monat) und Studie sowie für die Interaktionen Behandlung x Zeitpunkt und Wert zu Behandlungsbeginn x Zeitpunkt.

g: Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt.

h: Berechnung des IQWiG

Tabelle 2-10: Galcanezumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse im G-BA-Beschluss, Nebenwirkungen

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert[a]
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
EVOLVE-1	7	6 (85,7)	10	7 (70,0)	-
EVOLVE-2	27	23 (85,2)	28	21 (75,0)	-
EVOLVE-1/2[b]	34	29 (85,3)	38	28 (73,7)	-

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert[a]
REGAIN	36	25 (69,4)	110	58 (52,7)	-
SUE					
EVOLVE-1	7	0 (0)	10	0 (0)	-
EVOLVE-2	27	0 (0)	28	1 (3,6)	0,34 [0,01; 8,76] 0,510
EVOLVE-1/2[b]	34	0 (0)	38	1 (2,6)	0,36 [0,01; 9,20] 0,533
REGAIN	36	1 (2,8)	110	0 (0)	5,64 [0,21; 153,10] 0,302
Abbruch wegen UE					
EVOLVE-1	7	0 (0)	10	0 (0)	-
EVOLVE-2	27	0 (0)	28	0 (0)	-
EVOLVE-1/2[b]	34	0 (0)	38	0 (0)	-
REGAIN	36	0 (0)	110	1 (0,9)	0,54 [0,02; 14,70] 0,713

a) RR, 95 %-KI und p-Wert: logistische Regression mit einem Term für Behandlung.
b) IPD-Metaanalyse; logistische Regression mit Termen für Behandlung und Studie.

2.1.2.1 Ergänzende Darstellung DELIVER vs. Galcanezumab-Beschluss vs. CONQUER

Im Rahmen der systematischen Recherche nach relevanter Evidenz zur Galcanezumab-Bewertung wurde auch die Studie CONQUER als Treffer erhalten, welche in der Nutzenbewertung von Galcanezumab durch den G-BA noch nicht berücksichtigt ist. Da in den Studienpublikationen keine separate Auswertung der AMNOG Population b dargestellt ist und Galcanezumab nicht als Komparator für die Bewertung von Eptinezumab gewählt wurde, wird auf einen Einschluss der Studie in den indirekten Vergleich verzichtet. Die folgende Tabelle 2-11 fasst exemplarisch die Ergebnisse der Studien DELIVER (100 mg Eptinezumab vs. BSC) und CONQUER (120 mg Galcanezumab vs. BSC) sowie die Ergebnisse, die dem beträchtlichen Zusatznutzen von Galcanezumab zugrunde liegen (Metaanalyse aus Ergebnissen der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN), deskriptiv zusammen. In der dann nachfolgenden Tabelle 2-12 sind die gleichen Galcanezumab Daten den Ergebnissen aus DELIVER zu 300 mg Eptinezumab (AMNOG Population b, Woche 1 – 12) dargestellt.

Tabelle 2-11: DELIVER (100 mg Eptinezumab, Woche 1 – 12, AMNOG Population b) vs. Galcanezumab-Beschluss (Metaanalyse, AMNOG Population b) vs. CONQUER (Studienpopulation)

	DELIVER			**EVOLVE-1/2/REGAIN, Ergebnisse im Galcanezumab-Beschluss [4]**			**CONQUER [1]**		
	Eptine-zumab 100 mg	**BSC (Placebo)**	**Eptinezumab vs. BSC**	**Galcane-zumab 120 mg[a]**	**BSC (Placebo)[a]**	**Galcane-zumab vs. BSC**	**Galcane-zumab 120 mg**	**BSC (Placebo)**	**Galcane-zumab vs. BSC**
N	284	287		70	148		232	230	
Endpunkt[b]									
Monatliche Migränetage, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	-4,7 (0,39)	-2,0 (0,40)	MD = -2,8 [-3,5; -2,0]	k. A.	k. A.	k. A.	-4,1 (0,3)	-1,0 (0,3)	MD = -3,1 [-3,9; -2,3]
Migränetage/ Monat, Reduktion um ≥ 50 %	123 (43,3 %)	38 (13,2 %)	RR = 3,27 [2,36; 4,53]	k. A.	k. A.	RR = 4,21 [3,39; 5,24]	37,7 %	13,3 %	k. A.
			OR = 5,97 [3,37; 7,77]			k. A.			OR = 3,9 [2,7; 5,7]
	47 (16,5 %)	6 (2,1 %)	RR = 7,90 [3,44; 18,1]	k. A.	k. A.	k. A[c]	14,5 %	3,3 %	k. A

		DELIVER			**EVOLVE-1/2/REGAIN, Ergebnisse im Galcanezumab-Beschluss [4]**			**CONQUER [1]**		
		Eptine-zumab 100 mg	**BSC (Placebo)**	**Eptinezumab vs. BSC**	**Galcane-zumab 120 mg[a]**	**BSC (Placebo)[a]**	**Galcane-zumab vs. BSC**	**Galcane-zumab 120 mg**	**BSC (Placebo)**	**Galcane-zumab vs. BSC**
Migränetage/ Monat, Reduktion um ≥ 75 %				OR = 9,42 [4,26; 25,0]			k. A			OR = 5,0 [2,4; 10,7]
Monatliche Kopfschmerztage, Veränderung gegenüber dem Baselinewert		-4,6 (0,40)	-2,0 (0,40)	MD = -2,7 [-3,4; -1,9]	k. A.	k. A.	MD = -3,77 [-5,19; -2,34]	k. A.	k. A.	k. A.
Kopfschmerztage/ Monat, Reduktion um ≥ 50 %		115 (40,5 %)	37 (12,9 %)	RR = 3,14 [2,25; 4,38] OR = 4,70 [3,11; 7,24]	k. A.	k. A.	RR = 3,63 [2,87; 4,60] k. A.	k. A.	k. A.	k. A. k. A.
Tage mit akuter Migränemedikation/Monat		-4,2 (0,36)	-1,6 (0,36)	MD = -2,6 [-3,2; -1,9]	k. A	k. A	k. A	-4,2 (0,3)	-0,8 (0,3)	MD = -3,4 [-4,1; -2·7]
PGIC bzw. PGI-I		2,59 (0,09)	3,61 (0,09)	MD = -1,0 [-1,2, -0,83]	k. A.	k. A.	MD = -0,84 [-1,12; -0,56]	k. A.	k. A.	k. A.
MSQ	Einschränkung der Rollenfunktion	25,3 (1,86)	14,0 (1,84)	MD = 11,3 [7,87; 14,8]	k. A.	k. A.	MD = 8,77 [2,80; 14,74]	23,2 (1,4)	10,7 (1,3)	MD = 12,5 [9,2; 15,9]
	Verhinderung der Rollenfunktion	23,1 (1,73)	11,8 (1,72)	MD = 11,3 [8,01; 14,5]	k. A.	k. A.	MD = 6,69 [0,96; 12,42]	17,46[e] (1,18)	7,62[e] (1,17)	k. A.
	Emotionale Funktion	21,2 (1,95)	9,86 (1,93)	MD = 11,3 [7,63; 15,0]	k. A.	k. A.	MD = 8,21 [1,18; 15,24]	23,85[e] (1,58)	11,87[e] (1,57)	k. A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse		115 (40,5 %)	112 (39,0 %)	RR = 1,0 [0,8; 1,3] OR = 1,1 [0,8; 1,5]	k. A.	k. A.	k. A.	119 (51 %)	122 (53 %)	k. A[d]

	DELIVER			**EVOLVE-1/2/REGAIN, Ergebnisse im Galcanezumab-Beschluss [4]**			**CONQUER [1]**		
	Eptine-zumab 100 mg	**BSC (Placebo)**	**Eptinezumab vs. BSC**	**Galcane-zumab 120 mg[a]**	**BSC (Placebo)[a]**	**Galcane-zumab vs. BSC**	**Galcane-zumab 120 mg**	**BSC (Placebo)**	**Galcane-zumab vs. BSC**
SUE	4 (1,4 %)	4 (1,4 %)	RR = 1,0 [0,3; 4,0] OR = 1,0 [0,3; 4,1]	k. A.	k. A.	k. A.	2 (1 %)	2 (1 %)	k. A[d]
Abbruch wegen UE	0	0	RR = 1,01 [0,06; 16,1] OR = 1,01 [0,06; 16,3]	k. A.	k. A.	k. A.	1 (< 1 %)	0	k. A[d]

[a]Ergebnisse einer Metaanalyse der Studienergebnisse von EVOLVE-1/2 bzw. REGAIN, Ergebnisse für die einzelnen Studienarme liegen für die Gesamtpopulation der drei berücksichtigten Studien nicht vor.

[b]Ergebnisse zu einer Reduktion der monatlichen Migränetage um 100 % sowie die Reduktion der Migränestunden und die Ergebnisse des PGI-S und MIDAS-Scores sind in der Tabelle nicht angegeben, weil in der DELIVER-Studie entweder die Berechnung abweichend durchgeführt wurde (Reduktion der MMD um 100 %) oder der Endpunkt nicht erhoben wurde (Migränestunden, MIDAS, PGI-S). Endpunkte, die in DELIVER, nicht aber in den Vergleichsstudien erhoben wurden (HIT-6, EQ-5D VAS, MBS) sind ebenfalls nicht in die Darstellung aufgenommen worden.

[c]Heterogenität zwischen den Ergebnissen aus EVOLVE-1/2 und REGAIN; RR = 9,78 in EVOLVE-1/2 und RR = 3,82 in REGAIN

[d]Für unerwünschte Ereignisse sind in Mulleners et al. [1] Ereignisraten angegeben, Effektschätzer jedoch nicht. Die Ereignisraten sind in Tabelle 3-80 dargestellt.

[e]Daten ergänzt aus Tepper et al. [5]

k. A.: keine Angabe (auch bei keiner durchgeführten oder heterogenen Ergebnissen der Metaanalyse der Studien EVOLVE-1/2 und REGAIN)

Tabelle 2-12: DELIVER (300 mg Eptinezumab, Woche 1 – 12, AMNOG Population b) vs. Galcanezumab-Beschluss (Metaanalyse, AMNOG Population b) vs. CONQUER (Studienpopulation)

	DELIVER			**EVOLVE-1/2/REGAIN, Ergebnisse im Galcanezumab-Beschluss [4]**			**CONQUER [1]**		
	Eptine-zumab 300 mg	**BSC (Placebo)**	**Eptinezumab vs. BSC**	**Galcane-zumab 120 mg[a]**	**BSC (Placebo)[a]**	**Galcane-zumab vs. BSC**	**Galcane-zumab 120 mg**	**BSC (Placebo)**	**Galcane-zumab vs. BSC**
N	285	287		70	148		232	230	
Endpunkt[b]									
Monatliche Migränetage, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	-5,2 (0,39)	-2,0 (0,40)	MD = -3,2 [-3,9, -2,5]	k. A.	k. A.	k. A.	-4,1 (0,3)	-1,0 (0,3)	MD = -3,1 [-3,9; -2,3]
Migränetage/ Monat, Reduktion um ≥ 50 %	141 (49,5 %)	38 (13,2 %)	RR = 3,74 [2,71; 5,14]	k. A.	k. A.	RR = 4,21 [3,39; 5,24]	37,7 %	13,3 %	k. A.
			OR = 6,48 [4,32; 9,92]			k. A.			OR = 3,9 [2,7; 5,7]
Migränetage/ Monat, Reduktion um ≥ 75 %	54 (18,9 %)	6 (2,1 %)	RR = 9,08 [3,98; 20,7]	k. A.	k. A.	k. A[c]	14,5 %	3,3 %	k. A
			OR = 11,1 [5,07; 29,4]			k. A			OR = 5,0 [2,4; 10,7]
Monatliche Kopfschmerztage, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	-5,0 (0,39)	-2,0 (0,40)	MD = -3,0 [-3,7; -2,3]	k. A.	k. A.	MD = -3,77 [-5,19; -2,34]	k. A.	k. A.	k. A.
Kopfschmerztage/ Monat, Reduktion um ≥ 50 %	132 (46,3 %)	37 (12,9 %)	RR = 3,59 [2,60; 4,98]	k. A.	k. A.	RR = 3,63 [2,87; 4,60]	k. A.	k. A.	k. A.
			OR = 5,94 [3,94; 9,13]			k. A.			k. A.

		DELIVER			EVOLVE-1/2/REGAIN, Ergebnisse im Galcanezumab-Beschluss [4]			CONQUER [1]		
		Eptine-zumab 300 mg	**BSC (Placebo)**	**Eptinezumab vs. BSC**	**Galcane-zumab 120 mg[a]**	**BSC (Placebo)[a]**	**Galcane-zumab vs. BSC**	**Galcane-zumab 120 mg**	**BSC (Placebo)**	**Galcane-zumab vs. BSC**
Tage mit akuter Migränemedikation/Monat		-4,7 (0,36)	-1,6 (0,36)	MD = -3,0 [-3,7; -2,3]	k. A	k. A	k. A	-4,2 (0,3)	-0,8 (0,3)	MD = -3,4 [-4,1; -2·7]
PGIC bzw. PGI-I		2,49 (0,09)	3,61 (0,09)	MD = -1,1 [-1,3; -0,93]	k. A.	k. A.	MD = -0,84 [-1,12; -0,56]	k. A.	k. A.	k. A.
MSQ	Einschränkung der Rollenfunktion	29,1 (1,80)	14,0 (1,84)	MD = 15,1 [11,7; 18,5]	k. A.	k. A.	MD = 8,77 [2,80; 14,74]	23,2 (1,4)	10,7 (1,3)	MD = 12,5 [9,2; 15,9]
	Verhinderung der Rollenfunktion	25,4 (1,67)	11,8 (1,72)	MD = 13,6 [10,4;16,8]	k. A.	k. A.	MD = 6,69 [0,96; 12,42]	17,46[e] (1,18)	7,62[e] (1,17)	k. A.
	Emotionale Funktion	23,7 (1,88)	9,86 (1,93)	MD = 13,8 [10,2; 17,4]	k. A.	k. A.	MD = 8,21 [1,18; 15,24]	23,85[e] (1,58)	11,87[e] (1,57)	k. A.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse		115 (40,2)	112 (39,0)	RR = 1,0 [0,8; 1,3] OR = 1,1 [0,8; 1,5]	k. A.	k. A.	k. A.	119 (51 %)	122 (53 %)	k. A[d]
SUE		7 (2,4)	4 (1,4)	RR = 1,8 [0,5; 5,9] OR = 1,8 [1,8; 0,5; 6,1]	k. A.	k. A.	k. A.	2 (1 %)	2 (1 %)	k. A[d]
Abbruch wegen UE		6 (2,1)	0	RR = 7,02 [0,87; 56,7] OR = 7,18 [0,88; 58,7]	k. A.	k. A.	k. A.	1 (< 1 %)	0	k. A[d]

[a]Ergebnisse einer Metaanalyse der Studienergebnisse von EVOLVE-1/2 bzw. REGAIN, Ergebnisse für die einzelnen Studienarme liegen für die Gesamtpopulation der drei berücksichtigten Studien nicht vor.

[b]Ergebnisse zu einer Reduktion der monatlichen Migränetage um 100 % sowie die Reduktion der Migränestunden und die Ergebnisse des PGI-S und MIDAS-Scores sind in der Tabelle nicht angegeben, weil in der DELIVER-Studie entweder die Berechnung abweichend durchgeführt wurde (Reduktion der MMD um 100 %) oder

	DELIVER			EVOLVE-1/2/REGAIN, Ergebnisse im Galcanezumab-Beschluss [4]			CONQUER [1]		
	Eptine-zumab 300 mg	BSC (Placebo)	Eptinezumab vs. BSC	Galcane-zumab 120 mg[a]	BSC (Placebo)[a]	Galcane-zumab vs. BSC	Galcane-zumab 120 mg	BSC (Placebo)	Galcane-zumab vs. BSC
der Endpunkt nicht erhoben wurde (Migränestunden, MIDAS, PGI-S). Endpunkte, die in DELIVER, nicht aber in den Vergleichsstudien erhoben wurden (HIT-6, EQ-5D VAS, MBS) sind ebenfalls nicht in die Darstellung aufgenommen worden. [c]Heterogenität zwischen den Ergebnissen aus EVOLVE-1/2 und REGAIN; RR = 9,78 in EVOLVE-1/2 und RR = 3,82 in REGAIN [d]Für unerwünschte Ereignisse sind in Mulleners et al. [1] Ereignisraten angegeben, Effektschätzer jedoch nicht. Die Ereignisraten sind in Tabelle 3-80 dargestellt. [e]Daten ergänzt aus Tepper et al. [5] k. A.: keine Angabe (auch bei keiner durchgeführten oder heterogenen Ergebnissen der Metaanalyse der Studien EVOLVE-1/2 und REGAIN)									

Die in Tabelle 2-11 (100 mg Eptinezumab im Vergleich mit den Galcanezumab-Ergebnissen) bzw. Tabelle 2-12 (300 mg Eptinezumab im Vergleich mit den Galcanezumab-Ergebnissen) angegebenen Ergebnisse ergeben keine Hinweise darauf, dass sich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs durch einen zusätzlichen Einschluss der Studie CONQUER maßgeblich verändert hätten. Die für die beiden Interventionen beobachteten Werte sind in einer vergleichbaren Größenordnung.

2.2 Eptinezumab vs. BSC (Placebo), Ergebnisse der DELIVER-Studie für AMNOG Population b

In der folgenden Tabelle 2-13 sind die Ergebnisse der DELIVER-Studie für AMNOG Population b dargestellt. Die dargestellten Ergebnisse liegen der Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab zugrunde und sind in Modul 4 ausführlich dargestellt und diskutiert.

Tabelle 2-13: Ergebnisdarstellung über alle Endpunkte, Dosierungen und Beobachtungsintervalle, AMNOG Population b

Endpunktkategorie/Endpunkt		Ergebnis [95%-KI] 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)		Ergebnis [95%-KI] 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	
AMNOG Population b					
Mortalität					
Gesamtmortalität		-[a] In der Studie DELIVER sind keine Todesfälle aufgetreten.			
Morbidität					
Migränetage/ Monat	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	Woche 1 – 12 MD = -2,8 [-3,5; -2,0] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,6 [-0,79; -0,46][b]	Woche 13 – 24 MD = - 3,1 [-3,9; -2,3] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,7 [-0,82; -0,49][b]	Woche 1 – 12 MD = -3,2 [-3,9; -2,5] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,7 [-0,89; -0,56][b]	Woche 13 – 24 MD = -3,7 [-4,5; -2,9] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,8 [-0,95; -0,62][b]
	Reduktion um ≥ 50 %	Woche 1 – 12 RR = 3,27 [2,36; 4,53] **p < 0,0001**	Woche 13 – 24 RR = 2,29 [1,81; 2,90][c] **p < 0,0001**	Woche 1 – 12 RR = 3,74 [2,71; 5,14] **p < 0,0001**	Woche 13 – 24 RR = 2,51 [1,99; 3,16][c] **p < 0,0001**
	Reduktion um ≥ 75 %	Woche 1 – 12 RR = 7,90 [3,44; 18,1] **p < 0,0001**	Woche 13 – 24 RR = 3,35 [2,06; 5,44][d] **p < 0,0001**	Woche 1 – 12 RR = 9,08 [3,98; 20,7] **p < 0,0001**	Woche 13 – 24 RR = 4,21 [2,63; 6,76][d] **p < 0,0001**
	Reduktion um 100 %	Woche 1 – 12 Eptinezumab 100 mg: 6,3 BSC (Placebo): 1,2 **p = 0,0013**	Woche 13 – 24 Eptinezumab 100 mg: 10,5 BSC (Placebo): 3,3 **p = 0,0007**	Woche 1 – 12 Eptinezumab 300 mg: 7,0 BSC (Placebo): 1,2 **p < 0,0001**	Woche 13 – 24 Eptinezumab 300 mg: 13,6 BSC (Placebo): 3,3 **p < 0,0001**

Endpunktkategorie/Endpunkt		Ergebnis [95%-KI] 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)		Ergebnis [95%-KI] 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	
Migräneattacken/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert		Woche 1 – 12 MD = -1,9 [-2,5; -1,4] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,6 [-0,72; -0,39[b]]	Woche 13 – 24 MD = -2,0 [-2,6; -1,3] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,5 [-0,68; -0,35][b]	Woche 1 – 12 MD = -2,1 [-2,7; -1,6] **p < 0,0001** Hedges' g: 0,6 [-0,78; -0,45][b]	Woche 13 – 24 MD = -2,4 [-3,0; -1,7] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,6 [-0,79; -0,45][b]
Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität (Prozentualer Anteil)		Woche 1 – 12 MD = -7,3 [-11; -3,6] **p = 0,0001** Hedges' g: -0,3 [-0,49; -0,16]	Woche 13 – 24 MD = - 8,0 [-12; -3,9] **p = 0,0001** Hedges' g: -0,3 [-0,49; -0,16]	Woche 1 – 12 MD =-10,9 [-15; -7,2] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,5 [-0,65; -0,32][b]	Woche 13 – 24 MD = -9,8 [-14; -5,8] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,4 [-0,57; -0,24][b]
Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung (Prozentualer Anteil)		Eptinezumab 100 mg: 26,1 BSC (Placebo): 43,7 **p < 0,0001**		Eptinezumab 300 mg: 24,7 BSC (Placebo): 43,7 **p < 0,0001**	
Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat		Woche 1 – 12 MD = -2,6 [-3,2; -1,9] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,7 [-0,82; -0,49][b]	Woche 13 – 24 MD = -3,0 [-3,7; -2,3] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,7 [-0,85; -0,51][b]	Woche 1 – 12 MD =-3,0 [-3,7; -2,3] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,8 [-0,92; -0,59][b]	Woche 13 – 24 MD = -3,5 [-4,3; -2,8] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,8 [-0,97; -0,64][b]
Kopf-schmerztage/ Monat	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	Woche 1 – 12 MD = -2,7 [-3,4; -1,9] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,6 [-0,76; -0,43][b]	Woche 13 – 24 -3,2 [-3,9; -2,4] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,7 [-0,83; -0,49][b]	Woche 1 – 12 MD = -3,0 [-3,7; -2,3] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,7 [-0,84; -0,51][b]	Woche 13 – 24 MD = -3,7 [-4,4; -2,9] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,8 [-0,93; -0,60][b]
	Reduktion um ≥ 50 %	Woche 1 – 12 RR = 3,14 [2,25; 4,38] **p < 0,0001**	Woche 13 – 24 RR = 2,13 [1,69; 2,69][e] **p < 0,0001**	Woche 1 – 12 RR = 3,59 [2,60; 4,98] **p < 0,0001**	Woche 13 – 24 RR = 2,39 [1,90; 2,99][e] **p < 0,0001**
	Reduktion um ≥ 75 %	Woche 1 – 12 RR = 6,48 [2,98; 14,1] **p < 0,0001**	Woche 13 – 24 RR = 2,92 [1,80; 4,72][f] **p < 0,0001**	Woche 1 – 12 RR = 6,78 [3,12; 14,7] **p < 0,0001**	Woche 13 – 24 RR = 3,80 [2,39; 6,04][f] **p < 0,0001**

Endpunktkategorie/Endpunkt		**Ergebnis [95%-KI] 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)**		**Ergebnis [95%-KI] 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)**	
	Reduktion um 100 %	Woche 1 – 12 Eptinezumab 100 mg: 4,3 BSC (Placebo): 1,2 **p = 0,020**	Woche 13 – 24 Eptinezumab 100 mg: 9,3 BSC (Placebo): 3,3 **p = 0,0032**	Woche 1 – 12 Eptinezumab 300 mg: 5,5 BSC (Placebo): 1,2 **p = 0,0037**	Woche 13 – 24 Eptinezumab 300 mg: 11,7 BSC (Placebo): 3,3 **p =0,0001**
Kopfschmerzepisoden/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert		Woche 1 – 12 MD = -1,9 [-2,5; -1,3] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,5 [-0,70; -0,37][b]	Woche 13 – 24 MD = -2,0 [-2,7; -1,4] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,5 [-0,68; -0,35][b]	Woche 1 – 12 MD = -2,1 [-2,7; -1,5] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,6 [-0,74; -0,42][b]	Woche 13 – 24 MD = -2,3 [-3,0; -1,7] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,6 [-0,75; -0,42][b]
Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität (Prozentualer Anteil)		Woche 1 – 12 MD = -6,9 [-10; -3,3] **p = 0,0002** Hedges‘ g: -0,3 [-0,48; -0,15]	Woche 13 – 24 MD = -7,9 [-12; -3,9] **p = 0,0001** Hedges‘ g: -0,3 [-0,49; -0,16]	Woche 1 – 12 MD = -10,5 [-14; -6,9] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,5 [-0,65; -0,32][b]	Woche 13 – 24 MD = -9,7 [-14; -5,7] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,4 [-0,57; -0,24][b]
MBS-Score (Most Bothersome Symptom)		Woche 12 MD = -0,9 [-1,1; -0,68] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,8 [-0,94; -0,61]	Woche 24 MD = -0,9 [-1,1; -0,70] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,8 [-0,98; -0,64]	Woche 12 MD = - 1,0 [-1,1; -0,77] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,9 [-1,0; -0,69]	Woche 24 MD = -1,0 [-1,2; -0,82] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,9 [-1,1; -0,76]
PGIC (Patient Global Impression of Change)		Woche 12 MD = -1,0 [-1,2; -0,83] **p < 0,0001** Hedges‘ g: - 0,9 [-1,1; -0,75][b]	Woche 24 MD = -1,0 [-1,1; -0,78] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -0,9 [-1,1; -0,72][b]	Woche 12 MD = -1,1 [-1,3; -0,93] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -1,0 [-1,2; -0,84][b]	Woche 24 MD = -1,1 [-1,3; -0,91] **p < 0,0001** Hedges‘ g: -1,0 [-1,2; -0,84][b]
EQ-5D VAS (Gesundheits-zustand)	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	Woche 12 MD = 5,2 [2,20; 8,29] **p = 0,0008** Hedges‘ g: 0,3 [0,12; 0,46]	Woche 24 MD = 4,7 [1,74; 7,66] **p = 0,0019** Hedges‘ g: 0,3 [0,10; 0,45]	Woche 12 MD = 7,3 [4,30; 10,3] **p < 0,0001** Hedges‘ g: 0,4 [0,24; 0,57][b]	Woche 24 MD = 7,8 [4,91; 10,7] **p < 0,0001** Hedges‘ g: 0,5 [0,29; 0,63][b]

Endpunktkategorie/Endpunkt		Ergebnis [95%-KI] 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)		Ergebnis [95%-KI] 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	
	Responder ≥ 15 Punkte	Woche 12 RR = 1,13 [0,82; 1,57] p = 0,0969	Woche 24 RR = 0,96 [0,70; 1,32] p = 0,6615	Woche 12 RR = 1,37 [1,01; 1,86] **p = 0,0071**	Woche 24 RR = 1,32 [0,99; 1,75] **p = 0,0110**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
HIT-6 (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz)	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	Woche 12 MD = -3,8 [-5,1; -2,6] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,5 [-0,67; -0,34][b]	Woche 24 MD = -5,0 [-6,3; -3,7] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,6 [-0,82; -0,47][b]	Woche 12 MD = -5,5 [-6,8; -4,2] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,7 [-0,89; -0,55][b]	Woche 24 MD = -6,1 [-7,4; -4,7] **p < 0,0001** Hedges' g: -0,8 [-0,95; -0,61][b]
	Responder ≥ 5 Punkte	Woche 12 RR = 1,51 [1,27;1,79] **p < 0,0001**	Woche 24 RR = 1,53 [1,32; 1,77] **p < 0,0001**	Woche 12 RR = 1,53 [1,29; 1,81] **p < 0,0001**	Woche 24 RR = 1,54 [1,33; 1,78] **p < 0,0001**
	Responder ≥ 6,3 Punkte	Woche 12 RR = 1,64 [1,33; 2,03] **p < 0,0001**	Woche 24 RR = 1,90 [1,58; 2,30] **p < 0,0001**	Woche 12 RR = 1,81 [1,47; 2,22] **p < 0,0001**	Woche 24 RR = 1,91 [1,58; 2,31] **p < 0,0001**
MSQ Einschränkung der Rollenfunktion	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	Woche 12 MD = 11,3 [7,87; 14,8] **p < 0,0001** Hedges' g: 0,6 [0,38; 0,72][b]	Woche 24 MD = 15,2 [11,7; 18,7] **p < 0,0001** Hedges' g: 0,7 [0,58; 0,92][b]	Woche 12 MD = 15,1 [11,7; 18,5] **p < 0,0001** Hedges' g: 0,7 [0,57; 0,90][b]	Woche 24 MD = 15,2 [11,7; 18,6] **p < 0,0001** Hedges' g: 0,7 [0,58; 0,92][b]
	Responder ≥ 15 Punkte	Woche 12 RR = 1,31 [1,13; 1,51] **p < 0,0001**	Woche 24 RR = 1,43 [1,23; 1,65] **p < 0,0001**	Woche 12 RR = 1,41 [1,23; 1,62] **p < 0,0001**	Woche 24 RR = 1,47 [1,28; 1,69] **p < 0,0001**
MSQ Verhinderung der Rollenfunktion	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	Woche 12 MD = 11,3 [8,01; 14,5] **p < 0,0001** Hedges' g: 0,6 [0,42; 0,76][b]	Woche 24 MD = 12,9 [9,68; 16,2] **p < 0,0001** Hedges' g: 0,7 [0,51; 0,86][b]	Woche 12 MD = 13,6 [10,4; 16,8] **p < 0,0001** Hedges' g: 0,7 [0,54; 0,88][b]	Woche 24 MD = 13,3 [10,1; 16,5] **p < 0,0001** Hedges' g: 0,7 [0,54; 0,88][b]

Endpunktkategorie/Endpunkt		Ergebnis [95%-KI] 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)		Ergebnis [95%-KI] 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	
	Responder ≥ 15 Punkte	Woche 12 RR = 1,43 [1,24; 1,65] **p < 0,0001**	Woche 24 RR = 1,58 [1,35; 1,85] **p < 0,0001**	Woche 12 RR = 1,43 [1,24; 1,66] **p < 0,0001**	Woche 24 RR = 1,61 [1,38; 1,88] **p < 0,0001**
MSQ Emotionale Funktion	Veränderung gegenüber dem Baselinewert	Woche 12 MD = 11,3 [7,63; 15,0]; **p < 0,0001** Hedges‘ g: 0,5 [0,35; 0,69][b]	Woche 24 MD = 14,0 [10,3; 17,7]; **p < 0,0001** Hedges‘ g: 0,7 [0,49; 0,83][b]	Woche 12 MD =13,8 [10,2; 17,4] **p < 0,0001** Hedges‘ g: 0,6 [0,47; 0,81][b]	Woche 24 MD =14,1 [10,5; 17,7] **p < 0,0001** Hedges‘ g: 0,7 [0,50; 0,84][b]
	Responder ≥ 15 Punkte	Woche 12 RR = 1,55 [1,29; 1,86] **p < 0,0001**	Woche 24 RR = 1,42 [1,19; 1,69] **p < 0,0001**	Woche 12 RR = 1,61 [1,35; 1,93] **p < 0,0001**	Woche 24 RR = 1,51 [1,27; 1,78] **p < 0,0001**
Sicherheit/Verträglichkeit					
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse		Woche 1 – 24 RR = 1,0 [0,8; 1,3] p = 0,7203 *Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)* RR = 1,0 [0,9; 1,3] p = 0,6574		Woche 1 – 24 RR = 1,0 [0,8; 1,3] p = 0,7719 *Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)* RR = 1,0 [0,8; 1,3] p = 0,7076	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		Woche 1 – 24 RR = 1,0 [0,3; 4,0] p = 0,9871 Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“) RR = 1,3 [0,3; 6,0] p = 0,6937		Woche 1 – 24 RR = 1,8 [0,5; 5,9] p = 0,3592 *Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)* RR = 2,3 [0,6; 9,0] p = 0,2009	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		Woche 1 – 24 Keine Ereignisse[a]		Woche 1 – 24 RR = 7,02 [0,87; 56,7] **p = 0,0325** *Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)* RR = 6,0 [0,7; 49,6] p = 0,0569	

Endpunktkategorie/Endpunkt	Ergebnis [95%-KI] 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	Ergebnis [95%-KI] 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate AESI)	Woche 1 – 24 RR = 1,1 [0,6; 2,1] p = 0,7060	Woche 1 – 24 RR = 1,2 [0,6; 2,3] p = 0,4961

[a]Weder im Eptinezumab100 mg-Arm noch im BSC (Placebo)-Arm ist ein Ereignis aufgetreten, rechnerisch ergab sich daraus ein relatives Risiko von 1,01 [0,06; 16,1]

[b]Die Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2], die im IQWiG-Methodenpapier als Kriterium zur Bewertung der klinischen Relevanz auf Basis von Hedges‘ g herangezogen wird, wenn keine geeigneten Responderanalysen zur Verfügung stehen, wird von dem Konfidenzintervall vollständig über-/unterschritten.

[c]Die Werte suggerieren eine Abnahme der Wirksamkeit von Eptinezumab in Woche 13 – 24, tatsächlich sind die Ansprechraten jedoch höher als in Woche 1 – 12: In der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe steigt der Anteil der Responder (≥ 50 %) von 43,3 % im ersten Beobachtungsintervall auf 53,8 % im zweiten Beobachtungsintervall. Eine vergleichbare Entwicklung wird für die 300 mg-Eptinezumab-Gruppe beobachtet, wo der entsprechende Anteil von 49,5 % auf 59,5 % gestiegen ist. Das niedrigere relative Risiko resultiert aus einer höheren Placebo-Rate (13,2 % in Woche 1 – 12 und 23,5 % in Woche 13 – 24).

[d]Die Werte suggerieren eine Abnahme der Wirksamkeit von Eptinezumab in Woche 13 – 24, tatsächlich sind die Ansprechraten jedoch höher als in Woche 1 – 12: In der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe steigt der Anteil der Responder (≥ 75 %) von 16,5 % im ersten Beobachtungsintervall auf 22,3 % im zweiten Beobachtungsintervall. Eine vergleichbare Entwicklung wird für die 300 mg-Eptinezumab-Gruppe beobachtet, wo der entsprechende Anteil von 18,9 % auf 28,1 % gestiegen ist. Das niedrigere relative Risiko resultiert aus einer höheren Placebo-Rate (2,1 % in Woche 1 – 12 und 6,7 % in Woche 13 – 24).

[e]Die Ergebnisse für Kopfschmerztage sind den Ergebnissen für Migränetage sehr ähnlich, auch hier wird durch das niedrigere relative Risiko ein scheinbar schlechterer Effekt in Woche 13 – 24 beobachtet als in Woche 1 – 12. Tatsächlich steigt der Anteil an Respondern (≥ 50 % Reduktion der MHD) von 15,8 % auf 20,5 % in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe und von 46,3 % auf 58,6 % in der 300 mg-Eptinezumab Gruppe. Das niedrigere relative Risiko resultiert auch hier aus einer höheren Placebo-Rate (12,9 % in Woche 1 – 12 und 24,6 % in Woche 13 – 24)

[e]Die Ergebnisse für Kopfschmerztage sind den Ergebnissen für Migränetage sehr ähnlich, auch hier wird durch das niedrigere relative Risiko ein scheinbar schlechterer Effekt in Woche 13 – 24 beobachtet als in Woche 1 – 12. Tatsächlich steigt der Anteil an Respondern (≥ 75 % Reduktion der MHD) von 40,5 % auf 52,4 % in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe und von 16,5 % auf 26,6 % in der 300 mg-Eptinezumab Gruppe. Das niedrigere relative Risiko resultiert auch hier aus einer höheren Placebo-Rate (2,4 % in Woche 1 – 12 und 7,0 % in Woche 13 – 24)

AESI: *Adverse events of special interest*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Lebensqualitätsmessinstruments der EuroQoL-Gruppe; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire

Signifikante p-Werte sind **fett** hervorgehoben.

2.3 Informationsbeschaffung

Für die indirekten Vergleiche, die im vorliegenden Anhand zu Modul 4 des Nutzendossiers zur Bewertung von Eptinezumab (VYEPTI®) dargestellt sind, wird auf der Seite von Eptinezumab die Studie DELIVER (AMNOG Population b) und auf der Seite der Komparatoren die Daten aus den G-BA-Beschlüssen (ebenfalls „AMNOG Population b“) herangezogen.

Tabelle 2-14: Studienpool – Studien, die den Zusatznutzen vs. BSC begründen

Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	
DELIVER	Darstellung in Modul 4 des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung von Eptinezumab
Erenumab vs. BSC (Placebo)	
LIBERTY	Angaben im G-BA-Beschluss: „2019-05-02_AM-RL-XII_Ereneumab_D-407_BAnz“ [2]
Galcanezumab vs. BSC (Placebo)	
EVOLVE-1	Angaben im G-BA-Beschluss: „2019-09-19_AM-RL-XII_Ereneumab_D-445_BAnz“ (Metaanalyse) [4]
EVOLVE-2	
REGAIN	

Die Dokumente, die den G-BA-Beschlüssen zugrunde liegen (Herstellerdossier, IQWiG-Bewertung) werden zusätzlich zu den Beschlüssen auf relevante Informationen geprüft. Eine weitere Recherche auf der Internetseite des G-BA nach den Studien „LIBERTY“, „EVOLVE-1“, „EVOLVE-2“ und „REGAIN“ ergab keine zusätzlichen relevanten Dokumente der genannten Studien (die Suche wurde am 18.07.2022 durchgeführt, eine Dokumentation erfolgte nicht).

Zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden systematische Recherchen in bibliographischen Datenbanken sowie Studienregistern durchgeführt. Die Vollständigkeitsprüfung des Studienpools für Eptinezumab erfolge im Rahmen der Erstellung von Modul 4.

2.3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für einen indirekten Vergleich richten sich nach der zu untersuchenden Fragestellung. Untersucht wird der Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber Erenumab bzw. Galcanezumab in der Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat.

Patientenpopulation:

Gemäß Zulassung handelt es sich um erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat. Indirekte Vergleiche werden nur für eine Teilpopulation (Teilpopulation b) durchgeführt, d. h. für Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht in Frage kommen. Für die Eignung einer klinischen Studie für die frühe Nutzenbewertung wird Teilpopulation b operationalisiert als Patienten, die auf mindestens zwei der konventionellen Migräneprophylaktika nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder die aufgrund von Kontraindikationen für diese nicht geeignet waren (→ AMNOG Population b). Als konventionelle Migräneprophylaktika werden im deutschen Versorgungskontext

Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat und Botulinumtoxin A verstanden.

Publikationen, in denen Ergebnisse zur AMNOG Population b nicht separat ausgewiesen sind, werden nicht für die indirekten Vergleiche eingeschlossen, auch wenn es sich um Studien handelt, deren Populationen relevante Patienten einschließen.

Intervention:

In einer Studie, die auf Seite von Erenumab in einen adjustierten indirekten Vergleich (Eptinezumab vs. Erenumab unter Verwendung der Studie DELIVER für Eptinezumab) einfließen kann, müssen Erenumab und Galcanezumab entsprechend der Zulassung angewendet worden sein

Anwendung von Erenumab gemäß Fachinformation:

„Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Erenumab alle 4 Wochen. Manche Patienten können von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren“ [6]

Anwendung von Galcanezumab gemäß Fachinformation:

„Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg Galcanezumab einmal monatlich mittels subkutaner Injektion, wobei die Behandlung mit einer Anfangsdosis von 240 mg (2 Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet wird.“[7]

Vergleichstherapie

Brückenkomparator für den indirekten Vergleich ist BSC (Placebo). Eingeschlossen werden dementsprechend nur placebokontrollierte Studien, in denen BSC adäquat umgesetzt ist.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Migränetage/Monat
  - Migräneattacken/Monat
  - Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung (ergänzend)
  - Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat (ergänzend)
  - Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Intensität
  - Kopfschmerztage/Monat
  - Kopfschmerzepisoden/Monat
  - Most bothersome symptom (MBS)
  - Veränderung der Krankheitsschwere (PGIC)

  - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)
  - Migraine specific quality of life questionnaire (MSQ v2.1)
- Sicherheit/Verträglichkeit
  - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
    - Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad (ergänzend)
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
    - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studientypen

Es werden ausschließliche randomisierte kontrollierte Studien mit einer Studiendauer ≥ 12 Wochen eingeschlossen.

In der folgenden Tabelle 2-15 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die Recherche nach Studien mit dem Komparator Erenumab bzw. Galcanezumab angegeben.

Tabelle 2-15: Ein- und Ausschlusskriterien (Studien mit dem Komparator Erenumab oder Galcanezumab zur Durchführung eines indirekten Vergleichs)

Kategorie	#	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1/A1	Erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat b) Patienten, die nicht für eine konventionelle Migränetherapie in Frage kommen (Vortherapie mit ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe: Metoprolol/Propranolol, Topiramat, Flunarizin, Amitriptylin)	Abweichende Patientenpopulation
Intervention	E2/A2	b1) Erenumab oder Galcanezumab (Anwendung gemäß Fachinformation)	Abweichende Intervention
(Brücken)komparator	E3/A3	b1) Best Supportive Care	Abweichender Komparator
Endpunkte	E4/A4	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Sicherheit/Verträglichkeit sind erhoben.	Es wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben.
Studiendesign	E5/A5	Randomisierte kontrollierte Studie	Abweichendes Studiendesign
Studiendauer	E6/A6	≥ 12 Wochen	< 12 Wochen
Publikationstyp	E7/A7	Volltextpublikation, Studienbericht, ausführlicher Ergebnisbericht im Studienregister, auf den Internetseiten des G-BA verfügbare Ergebnisse	Abweichender Publikationstyp als in E7 definiert (z. B. Konferenzbeiträge, Reviews, Editorials, Letters)

Kategorie	#	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
			Keine Publikation einzelner Studien, sondern systematische Reviews und Netzwerk-Metaanalysen. *Sonderregel für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials): Treffer aus Registern, in denen eine separate Recherche durchgeführt wird (CT.gov und ICTRP), werden ausgeschlossen.*

2.3.2 Systematische Literaturrecherche

Über die Ergebnisse hinaus, die in den Nutzenbewertungsbeschlüssen zu Erenumab und Galcanezumab abgebildet sind, ergaben die systematischen Recherchen nach Studien mit Erenumab und Galcanezumab, die für die Durchführung eines indirekten Vergleiches in Patientenpopulation b über den Brückenkomparator BSC (Placebo) geeignet sind, keine neuen Studien/Daten.

Die indirekten Vergleiche werden dementsprechend auf Basis der Angaben in den G-BA-Beschlüssen berechnet, die in Abschnitt 2 dargestellt sind.

2.3.2.1 Suche in bibliographischen Datenbanken

2.3.2.1.1 Suche nach Erenumab-Studien

Die Suche nach Erenumab-Studien wurde am 12.07.2022 in EMBASE, MEDLINE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt.

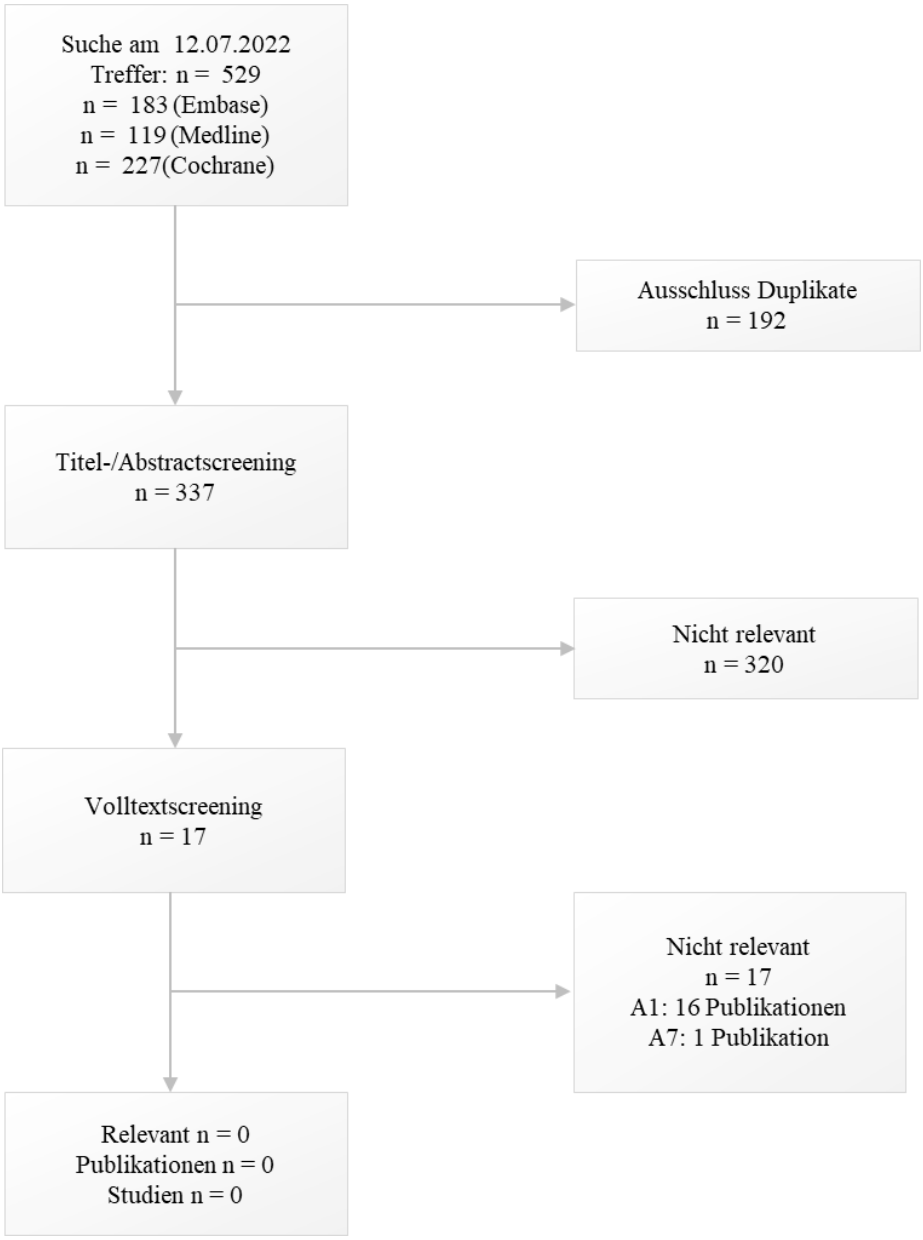


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Erenumab (AMNOG Population b, BSC)

Über die systematische Recherche wurden keine relevanten Publikationen identifiziert. Über die Suche wurden Publikationen mehrerer randomisierter kontrollierter Erenumab-Studien als Treffer erhalten. Keine dieser Publikationen enthält Daten zur AMNOG Population b, dies trifft auch auf die Publikationen der bewertungsrelevanten Studie LIBERTY zu. Die Publikationen, die im Volltext auf Daten zur AMNOG Population b geprüft wurden, sind in Anhang-C gelistet.

2.3.2.1.2 Suche nach Galcanezumab-Studien

Die Suche nach Galcanezumab-Studien wurde am 13.07.2022 in EMBASE, MEDLINE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt.

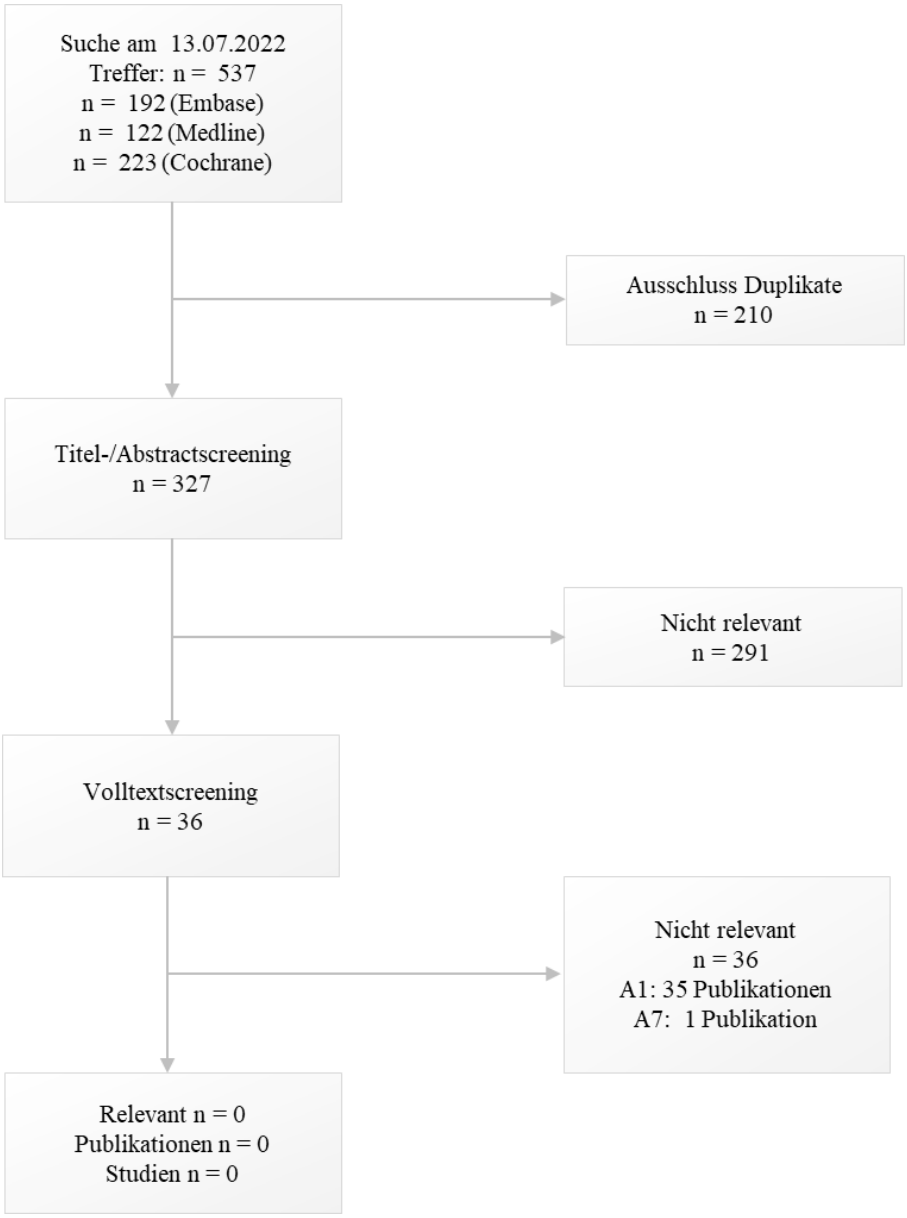


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Galcanezumab (AMNOG Population b, BSC)

Über die systematische Recherche wurden keine relevanten Publikationen identifiziert, in denen Daten zur AMNOG Population b dargestellt sind. Über die Suche wurden Publikationen mehrerer randomisierter kontrollierter Galcanezumab-Studien als Treffer erhalten. Keine dieser Publikationen enthält Daten zur AMNOG Population b, dies trifft auch auf die Publikationen der bewertungsrelevanten Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN zu. Die Publikationen, die im Volltext auf Daten zur AMNOG Population b geprüft wurden, sind in Anhang C gelistet.

In der Recherche nach relevanten Studiendaten zur Bewertung von Galcanezumab wurden zusätzlich Publikationen der Studie CONQUER als Treffer identifiziert. Bei der Studie CONQUER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der Patienten

untersucht wurde, die bereits auf 2 – 4 Migräneprophylaxen versagt hatten. Die genannte Studie entspricht in der Fragestellung den Fragestellungen der Studien DELIVER, FOCUS und – eingeschränkt – LIBERTY. Eine weitgehende Bewertungsrelevanz der eingeschlossenen Studienpopulation kann somit nicht ausgeschlossen werden. Auf Basis der publizierten Daten bleibt jedoch unklar, wie viele Patienten der eingeschlossenen Studienpopulation ein Therapieversagen auf ≥ 2 der Wirkstoffe Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und Topiramat gezeigt hatten.

Tabelle 2-16: Vorbehandlung der Patienten in der CONQUER-Studie [1]

Studie CONQUER	**Studienarm**	
	Placebo	**Galcanezumab 120 mg**
N	**230**	**232**
Therapieversagen in den letzten 10 Jahren vor Studieneinschluss		
	N (%)	**N (%)**
Topiramat	169 (73)	163 (70)
Amitriptylin	111 (48)	110 (47)
Propranolol oder Metoprolol	101 (44)	108 (47)
Valproat oder Divalproex	63 (27)	66 (28)
Botulinumtoxin A oder B	36 (16)	41 (18)
Candesartan	26 (11)	22 (9)
Flunarizin	23 (10)	35 (15)

Die Angaben in Tabelle 2-16 zeigen, dass davon auszugehen ist, dass eine große Anzahl an Patienten der Studie CONQUER der Definition der AMNOG Population b entspricht, eine separate Auswertung dieser Population ist jedoch nicht veröffentlicht. Da Galcanezumab für die Bewertung von Eptinezumab nicht als Komparator gewählt wurde und der Vergleich mit den Galcanezumab-Daten im vorliegenden Anhang 4-H lediglich ergänzend dargestellt wurde, wird auf ein Einschluss der vorhandenen CONQUER-Daten verzichtet. Dennoch sind die wesentlichen Studienergebnisse in der nachfolgenden Tabelle 2-17 dargestellt.

Tabelle 2-17: Ergebnisse der CONQUER-Studie in Mulleners et al. [1]

Studie CONQUER	**Placebo**	**Galcanezumab 120 mg**	**Galcanezumab 120 mg vs. Placebo**
N	**230**	**232**	
Morbidität			
Reduktion der monatlichen Migränetage, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	-1,0 (3,0)	-4,1 (0,3)	MD = -3,1 [-3,9; -2,3] p < 0,0001
Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um ≥ 50 %	13,3 % (1,8)	37,7 % (2,5)	OR = 3,9 [2,7; 5,7] p < 0,0001

Studie CONQUER		Placebo	Galcanezumab 120 mg	Galcanezumab 120 mg vs. Placebo
Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um ≥ 75 %		3,3 % (1,1)	14,5 % (2,0)	OR = 5,0 [2,4; 10,7] p < 0,0001
Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage um 100 %		0,0 % (0,0)	4,9 % (1,4)	OR = >999,9 [>999,9; >999,9] p < 0,0001
MSQ	Einschränkung der Rollenfunktion	10,7 (1,3)	23,2 (1,4)	MD = 12,5 [9,2; 15,9] p < 0,0001
	Verhinderung der Rollenfunktion	7,62[a]	17,46[a]	Keine Angabe
	Emotionale Funktion	11,87[a]	23,6[a]	Keine Angabe
Anzahl an Tagen mit akuter Kopfschmerzmedikation		-0,7 (0,3)	-4,0 (0,3)	-3,3 [-4,1; -2,6] p < 0,0001
[a]Keine Angabe in Mulleners et al., ergänzt aus Tepper et al. [5]				

2.3.2.2 Suche in Studienregistern

Tabelle 2-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
Erenumab				
LIBERTY	Clinicaltrials.gov [8] EUCTR [9] ICTRP [10, 11]	Nein	Ja [12-15]	Abgeschlossen
Galcanezumab				
EVOLVE-1	Clinicaltrials.gov [16] ICTRP [17]	Nein	Ja [18-36]	Abgeschlossen
EVOLVE-2	Clinicaltrials.gov [37] EUCTR [38] ICTRP [39, 40]	Nein	Ja [18-32, 34-36, 41, 42]	Abgeschlossen
REGAIN	Clinicaltrials.gov [43] EUCTR [44] ICTRP [45, 46]	Nein	Ja [18-21, 23, 26, 28, 32, 34, 35, 41, 47-49]	Abgeschlossen
CONQUER[b]	Clinicaltrials.gov [50] EUCTR [51] ICTRP [52, 53]	Nein	Ja [1, 5, 54-57]	Abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. bDie Studie CONQUER wird lediglich ergänzend berücksichtigt und nicht in den Studienpool für die indirekten Vergleiche mit aufgenommen.				

2.3.3 Resultierender Studienpool: RCT für den indirekten Vergleich

Tabelle 2-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Eptinezumab vs. BSC (Placebo)						
DELIVER	ja	ja	nein	ja [58]	ja [59-62]	ja [63]
Erenumab vs. BSC (Placebo)						
LIBERTY	nein	nein	ja	Nein	Ja [8-11]	Ja [12-15]
Galcanezumab vs. BSC (Placebo)						
EVOLVE-1	nein	nein	ja	nein	Ja [16, 17]	Ja [18-36]
EVOLVE-2	nein	nein	ja	nein	Ja [37-40]	Ja [18-32, 34-36, 41, 42]
REGAIN	nein	nein	ja	nein	Ja [43-46]	Ja [18-21, 23, 26, 28, 32, 34, 35, 41, 47-49]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 5 genannte Referenzliste.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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

2.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studien-design** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer / Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeob-achtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Eptinezumab-Studien						
DELIVER	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten, ≥ 4 Migränetage/ Monat, Therapieversagen auf 2-4 Migräne-prophylaktika	Eptinezumab 100 mg (n = 299) Eptinezumab 300 mg (n = 294) Placebo (n = 299) Davon AMNOG Population b: Eptinezumab 100 mg (n = 284) Eptinezumab 300 mg (n = 285)	Screening-phase: 28 – 30 Tage Placebo-kontrollierte Phase: 24 Wochen (Datenauswertung des primären Endpunkt nach Woche 12)	96 Zentren in 17 Ländern: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Georgien, Italien, Polen, Russische Föderation, Schweden Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes	Primärer Endpunkt Änderung in Anzahl der monatlichen Migränetage über die Wochen 1-12 gegenüber Baseline; Patientenrelevante sekundäre Endpunkte[a] Ansprechen: Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränetage (≥50 %, ≥75 %, 100 %), Änderung in Anzahl der monatlichen Migränetage über die Wochen 13-24 gegenüber Baseline, Ansprechen: Patienten mit Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage (≥50 %, ≥75 %, 100 %), Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage, Migräne und Kopfschmerzen mit hoher Schmerzintensität, Veränderung

Studie	**Studien-design** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer / Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeob-achtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			Placebo (n = 287)	Extensionsphase: 48 Wochen	Königreich (UK), Vereinigte Staaten von Amerika (USA)	gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl monatlicher Migränetage mit Verwendung akuter Medikation, Patient Global Impression of Change (PGIC), Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl monatlicher Migränetage bei Patienten mit Medication Overuse Headache (MOH), Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung, Veränderung gegenüber dem Baselinewert im „Most Bothersome Symptom“ (MBS), Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf den „Headache Impact Test“ (HIT-6)-Wert und Responder (≥ 5 Punkte), Veränderung gegenüber dem Baselinewert im „Migraine-Specific Quality of Life (MSQ v. 2.1), Subskalen (Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion, Emotionale Funktion), Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die VAS des EQ-5D-5L, Sicherheit/Verträglichkeit
Erenumab-Studien (Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers [3])						
LIBERTY	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit episodischer Migräne (definiert als 4-14 Migräne-tage pro Monat), die	Erenumab (n=121) BSC (n=125) Davon AMNOG Population b:	Run-in (Screening und Base-	Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande,	Primärer Endpunkt: Migränetage/Monat-50 %-Responderrate (Reduzierung der Migränetage/Monat um mind.

Studie	**Studien-design** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer / Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeob-achtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		bereits auf 2-4 prophylaktische Migränetherapeutika nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Erenumab (n=86) BSC (n=104)	line): 4-6 Wochen Doppel-blinde Behandlung: 12 Wochen Offene Behandlung: 156 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen	Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik Vereinigtes Königreich 20-Mar-2017 – 27-Oct-2017	50 %) in den letzten 4 Wochen nach 3 Monaten Behandlung Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte: Migränetage/Monat-75 %-Responderrate Migränetage/Monat-100 %-Responderrate Migränetage/Monat – Differenz der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 3 Migräneattacken/Monat – 50/75/100 %-Responderrate Migräneattacken/Monat – Differenz der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 3 Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat – Differenz der mittleren Veränderung zwischen Baseline und Monat 3 MPFID – Domänen und Responderraten sowie übergeordnete Frage HIT-6 – Subscores und Responderraten EQ-5D-5L VAS WPAI-Headache - Subscores Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE); schwerwiegende UE; UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Studie	**Studien-design** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer / Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeob-achtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Galcanezumab-Studien (Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers [64])						
EVOLVE-1	RCT, doppelblind, parallel, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene Patienten mit episodischer Migräne	GMB 120 mg (N = 213) GMB 240 mg (N = 212) Placebo (N = 433) In die Nutzenbewertung eingeschlossene Patienten b: GMB 120 mg (N = 7) Placebo (N = 10)	Screening und Washout-Phase: 3 bis 45 Tage, Visite 1. prospektive Baseline-Phase: 30 bis 40 Tage, Visite 2. doppelblinde Behandlungsperiode: 6 Monate, Visite 3 bis 12. post-treatment Follow-up: 4 Monate, Visite 12 bis 14.	Ort: USA, Kanada Zeitraum: Erster Patient randomisiert: 11. Januar 2016. Letzter Patient beendete doppelblinde Behandlungsperiode: 22. März 2017. Datenbankschluss für die Analyse der doppelblinden Behandlungsperiode: 28. April 2017.	Primärer Endpunkt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monate 1 bis 6 ggü. Baseline. Patientenrelevante sekundäre und tertiäre Endpunkte c: Ermittelt anhand der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage und -stunden, der monatlichen Kopfschmerztage, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen, der Schwere der verbleibenden monatlichen Migränekopfschmerzen, der Schwere der Kopfschmerzen, des MSQ Version 2.1 Total Scores und der Scores der MSQ Domänen, des Patient Global Impression – Severity Scores, des Patient Global Impression – Improvement Scores, des MIDAS Gesamtscores, Sicherheitsvariablen.

Studie	**Studien-design** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer / Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeob-achtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
EVOLVE-2	RCT, doppelblind, parallel, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene Patienten mit episodischer Migräne	GMB 120 mg (N = 231) GMB 240 mg (N = 223) Placebo (N = 461) In die Nutzenbewertung eingeschlossene Patienten b: GMB 120 mg (N = 27) Placebo (N = 28)	Screening und Washout-Phase: 3 bis 45 Tage, Visite 1. prospektive Baseline-Phase: 30 bis 40 Tage, Visite 2. doppelblinde Behandlungsperiode: 6 Monate, Visite 3 bis 12. post-treatment Follow-up: 4 Monate, Visite 12 bis 14.	Ort: Argentinien, Tschechien, Deutschland, Israel, Mexiko, Niederlande, Spanien, Korea, Taiwan, Großbritannien, Vereinigte Staaten Zeitraum: Erster Patient randomisiert: 29. Januar 2016. Letzter Patient beendete doppelblinde Behandlungsperiode: 29. März 2017. Datenbankschluss für die Analyse der doppelblinden Behandlungsperiode: 5. Mai 2017.	Primärer Endpunkt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monate 1 bis 6 ggü. Baseline. Patientenrelevante sekundäre und tertiäre Endpunkte c: Ermittelt anhand der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage und -stunden, der monatlichen Kopfschmerztage, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen, der Schwere der verbleibenden monatlichen Migränekopfschmerzen, der Schwere der Kopfschmerzen, des MSQ Version 2.1 Total Scores und der Scores der MSQ Domänen, des Patient Global Impression – Severity Scores, des Patient Global Impression – Improvement Scores, des MIDAS Gesamtscores, Sicherheitsvariablen.

Studie	**Studien-design** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer / Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeob-achtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
REGAIN	RCT, doppelblind, parallel, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene Patienten mit chronischer Migräne	GMB 120 mg (N = 278) GMB 240 mg (N = 277) Placebo (N = 558) In die Nutzenbewertung eingeschlossene Patienten b: GMB 120 mg (N = 36) Placebo (N =110)	Screening und Washout-Phase: 3 bis 45 Tage, Visite 1. prospektive Baseline-Phase: 30 bis 40 Tage, Visite 2. doppelblinde Behandlungsperiode: 3 Monate, Visite 3 bis 6. open-label Extension-Phase (optional): 9 Monate, Visite 7 bis 15. post-treatment Follow-up: 4 Monate, Visite 16 bis 18.	Ort: Argentinien, Kanada, Tschechien, Deutschland, Israel, Italien, Mexiko, Niederlande, Spanien, Taiwan, Großbritannien, Vereinigte Staaten Zeitraum: Erster Patient randomisiert: 12. Januar 2016. Letzter Patient beendete doppelblinde Behandlungsperiode: 16. März 2017. Datenbankschluss für die Analyse der doppelblinden Behandlungsperiode: 5. Mai 2017.	Primärer Endpunkt: Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monate 1 bis 3 ggü. Baseline. Patientenrelevante sekundäre und tertiäre Endpunkte c: Ermittelt anhand der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage und -stunden, der monatlichen Kopfschmerztage, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Übelkeit und/oder Erbrechen, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie, der monatlichen Migränekopfschmerztage mit prodromalen Symptomen, der Schwere der verbleibenden monatlichen Migränekopfschmerzen, der Schwere der Kopfschmerzen, des MSQ Version 2.1 Total Scores und der Scores der MSQ Domänen, des Patient Global Impression – Severity Scores, des Patient Global Impression – Improvement Scores, des MIDAS Gesamtscores, Sicherheitsvariablen.

Tabelle 2-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Intervention	Kontrolle	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
Eptinezumab-Studien			
DELIVER	100 mg Eptinezumab in 100 ml Kochsalzlösung als intravenöse Infusion 1x alle 12 Wochen	300 mg Eptinezumab in 100 ml Kochsalzlösung als intravenöse Infusion 1x alle 12 Wochen	100 ml Kochsalzlösung als intravenöse Infusion 1x alle 12 Wochen
Erenumab-Studien (aus Modul 4 des Herstellerdossiers [3])			
LIBERTY	Erenumab 140 mg [subkutane Injektion] alle 4 Wochen für 12 Wochen	entsprechendes Placebo alle 4 Wochen für 12 Wochen	
Galcanezumab-Studien (aus Modul 4 des Herstellerdossiers [64])			
EVOLVE-1 und EVOLVE-2	Anfangsdosis: 240 mg zu Visite 3 (Monat 0) (gegeben als 2 subkutane Injektionen von jeweils 120 mg). 120 mg oder 240 mg als eine Injektion (GMB 120-Arm) bzw. 2 Injektionen (GMB 240-Arm), einmal im Monat zu Visite 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 1 bis 5). Verblindung: Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde bei Verabreichung von nur einer Galcanezumab-Injektion zusätzlich eine Placebo-Injektion gegeben.	Placebo (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 0 bis 5).	BSC einschließlich Schmerzmittel und Triptane für die Akutbehandlung von (Migräne-)Kopfschmerzen. Der Einsatz von Schmerzmitteln war auch für die Akutbehandlung anderer Schmerzzustände oder Verletzungen erlaubt.
REGAIN	Anfangsdosis: 240 mg zu Visite 3 (Monat 0) (gegeben als 2 subkutane Injektionen von jeweils 120 mg). 120 mg oder 240 mg als eine Injektion (GMB 120-Arm) bzw. 2 Injektionen (GMB 240-Arm), einmal im Monat zu Visite 5 und 6 (entsprechend Monat 1 und 2). Verblindung: Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde bei Verabreichung von nur einer Galcanezumab-Injektion	Placebo (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5 und 6 (entsprechend Monat 0 bis 2).	BSC einschließlich Schmerzmittel und Triptane für die Akutbehandlung von (Migräne-)Kopfschmerzen. Der Einsatz von Schmerzmitteln war auch für die Akutbehandlung anderer Schmerzzustände oder Verletzungen erlaubt. Zusätzlich war bei bis zu 30% der Patienten die Behandlung mit einer medikamentösen Migräne-Prophylaxe (entweder Topiramat oder Propranolol) studienbegleitend erlaubt,

	zusätzlich eine Placebo-Injektion gegeben.	sofern die Patienten zu Baseline stabil auf das Arzneimittel eingestellt waren und im Studienverlauf keine Dosisanpassung erfolgte.

Die Ähnlichkeit von Studienpopulationen ist eine wesentliche Voraussetzung für die Durchführbarkeit von indirekten Vergleichen, so dass die vorliegenden Daten zu Patientencharakteristika in die Auswahl des Komparators mit eingeflossen sind. Charakteristika der Studienpopulationen sind dementsprechend in Modul 4 dargestellt, sowie die Gemeinsamkeiten und Unterschiede beschrieben (s. Abschnitt 4.3.1.1.0.3.2 von Modul 4).

2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 2-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
DELIVER	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
LIBERTY	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EVOLVE-1	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EVOLVE-2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
REGAIN	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Bei allen eingeschlossenen Studien (DELIVER, LIBERTY, EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN) handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien von guter Studienqualität. Die randomisierte kontrollierte Studienphase ist in den Studien unterschiedlich: 24 Wochen bzw. 6 Monate in den Studien DELIVER, EVOLVE-1 und EVOLVE-2 und 12 Wochen bzw. 3 Monate in den Studien LIBERTY und REGAIN. Alle eingeschlossenen Studien erfüllen die Anforderung einer Mindeststudiendauer von 12 Wochen.

Die Patienten und Behandler waren in allen Studien verblindet und es wurden adäquate Endpunkte erhoben.

Individuelle Kritikpunkte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen, wurden nicht identifiziert. Dementsprechend wurde das Verzerrungspotenzial für alle 5 Studien als niedrig eingestuft.

3 Ergebnisse der indirekten Vergleiche (Eptinezumab vs. Erenumab sowie Eptinezumab vs. Galcanezumab)

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht.

Tabelle 3-1: Matrix der Endpunkte für den indirekten Vergleich von Eptinezumab vs. Erenumab bzw. Eptinezumab vs. Galcanezumab

Studie	Mortalität	Morbidität						HRQoL		Sicherheit/Verträglichkeit		
	Gesamtmortalität	Migränetage/ Monat	Migräneattacken/Monat	Kopfschmerztage/Monat	Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat	PGI-I bzw. PGI-C	Gesundheitszustand EQ-5D-VAS	Beeinträchtigung durch Kopfschmerz HIT-6	Migraine Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)	Unerwünschte Ereignisse (ergänzend)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
DELIVER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
LIBERTY	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	nein	ja[b]	ja	ja
EVOLVE-1/2/REGAIN	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein[a]	nein[a]	nein[a]

HIT-6: Headache Impact Test 6; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire; RCT: *Randomised Controlled Trial* (randomisierte kontrollierte Studie)

a: Unerwünschte Ereignisse sind in den Studien EVOLVE-1/2 und REGAIN erhoben worden, es liegt jedoch kein Ergebnis einer Metaanalyse aus den Studien für die AMNOG Population b vor.

b: Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate UE) wurden aus Modul 4 des Herstellerdossiers ergänzt, im Nutzenbewertungsbeschluss zu Erenumab ist kein Effektschätzer angegeben

3.1 Gesamtmortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 3-2: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, Gesamtmortalität

Anzahl Studien	Studie	Eptinezumab	Erenumab	Galcanezumab	BSC (Placebo)
1	DELIVER	●			●
1	LIBERTY		●		●
3[a]	EVOLVE-1			●	●
	EVOLVE-2			●	●
	REGAIN			●	●
[a]Ergebnisse einer Metaanalyse					

Netzwerkstruktur des indirekten Vergleiches

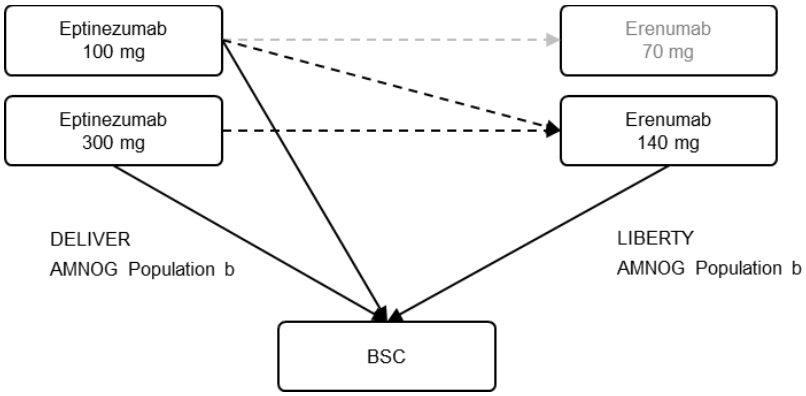


Abbildung 3: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab liegen keine Daten vor)

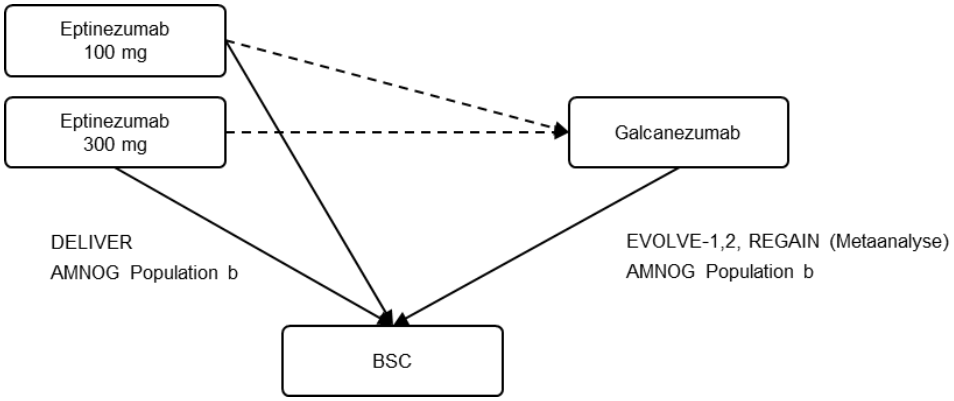


Abbildung 4: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Galcanezumab 120 mg

Operationalisierung des Endpunkts

Tabelle 3-3: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
DELIVER	Mortalität wird als Teil der Sicherheitsauswertung erfasst als Dokumentation der Todesfälle, die während des Studienzeitraums aufgetreten sind.
LIBERTY	
EVOLVE-1/2 und REGAIN	

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Tabelle 3-4: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität 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>
DELIVER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründung für die Einschätzung

Bei den Studien DELIVER, LIBERTY, EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 3-5: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b

Studie	**Mortalität**						
	Studienarm	**N**	**Todes-fälle n (%)**	**Intervention vs. BSC (Placebo)**			
				OR [95%-KI]	**RR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**p-Wert**
AMNOG Population b							
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	284	0	-	-	-	-
	Eptinezumab 300 mg	285	0	-	-	-	-
	BSC (Placebo)	287	0	-	-	-	-
LIBERTY	Erenumab 140 mg	86	0	-	-	-	-
	BSC (Placebo)	104	0	-	-	-	-
EVOLVE-1/2 + REGAIN	Galcanezumab 120 mg	70	0	-	-	-	-
	Placebo	148	0	-	-	-	-
BSC: *Best Supportive Care*; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko							

Ergebnisse der indirekten Vergleiche

In den Studien DELIVER, LIBERTY, EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN sind keine Todesfälle aufgetreten. Es wurden keine Effektschätzer und keine indirekten Vergleiche berechnet.

3.2 Migränetage/Monat – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 3-6: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, Migränetage/Monat

Anzahl Studien	Studie	Eptinezumab	Erenumab	Galcanezumab	BSC (Placebo)
1	DELIVER	●			●
1	LIBERTY		●		●
3[a,b]	EVOLVE-1			●	●
	EVOLVE-2			●	●
	REGAIN			●	●

[a]Ergebnisse einer Metaanalyse

[b]Ausschließlich Responderanalyse (Reduktion um ≥ 50 %), für Patienten mit einer Reduktion um ≥ 75 % wurden die Ergebnisse der Metaanalyse aufgrund von Heterogenität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Netzwerkstruktur des indirekten Vergleiches

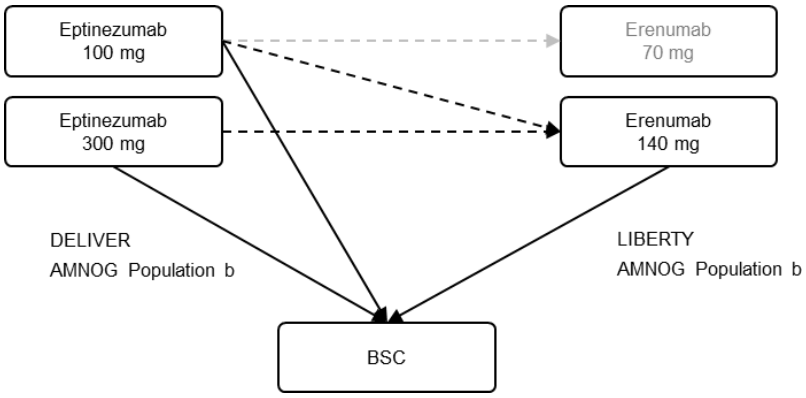


Abbildung 5: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab liegen keine Daten vor)

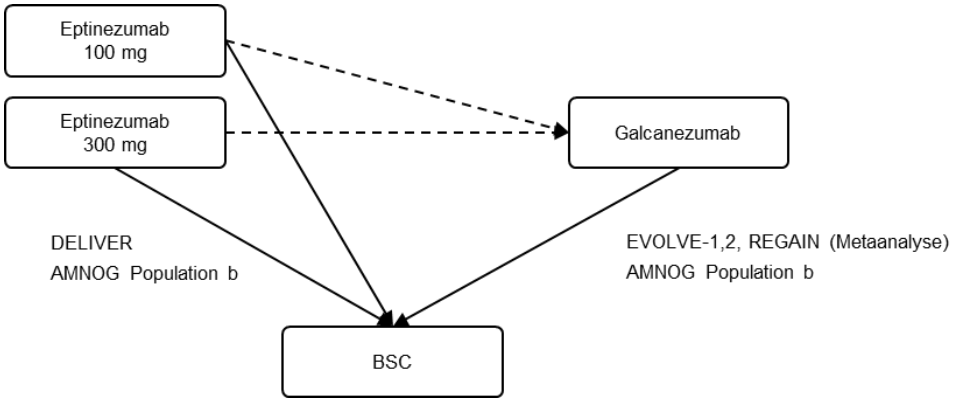


Abbildung 6: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Galcanezumab 120 mg

Operationalisierung des Endpunktes

Tabelle 3-7: Operationalisierung von Migränetage/Monat

Studie	Operationalisierung
DELIVER	Die Anzahl an Migränetagen/Monat wurde in der Studie in verschiedenen Operationalisierungen erhoben: • Veränderung gegenüber dem Baselinewert • Patienten mit einer Reduktion der Migränetage um einen bestimmten Schwellenwert (Responder): - ≥ 50 % - ≥ 75 % - 100 % Die Migränetage wurden durch die Patienten in ihrem elektronischen Patiententagebuch (eDiary) dokumentiert. Die Dokumentation erfolgte durch den Patienten an jedem Tag während der Studie. Die 50%- und 75%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs). Für eine detaillierte Darstellung s. Modul 4
LIBERTY	Die Anzahl an Migränetagen/Monat wurde in der Studie in verschiedenen Operationalisierungen erhoben: • Veränderung gegenüber dem Baselinewert • Patienten mit einer Reduktion der Migränetage um einen bestimmten Schwellenwert (Responder): - ≥ 50 % - ≥ 75 % - 100 % Die 50%- und 75%-Responsevariable ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs in Monat 3 definiert.
EVOLVE-1 und EVOLVE-2	Die Angaben sind dem Dossier des Herstellers entnommen (Modul 4) [64].

	Migränekopfschmerzen wurden im ePRO Diary abgefragt, welche die Patienten täglich rückblickend auf den vorherigen Tag beantworteten. Die statistische Auswertung der folgenden Endpunkte zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten durchgeführt: • Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 • Anteil der Patienten mit ≥ 75% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 • Anteil der Patienten mit 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 Als Sensitivitätsanalysen werden die Anteile der Patienten mit ≥ 50%, ≥ 75% und 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage jeweils zu Monat 1, 2, 3, 4, 5 und 6 (logistische Regression; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt. Als unterstützende Analyse wird die Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 ggü. Baseline (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt.
REGAIN	Die Angaben sind dem Dossier des Herstellers entnommen (Modul 4) [64]. Migränekopfschmerzen wurden im ePRO Diary abgefragt, welche die Patienten täglich rückblickend auf den vorherigen Tag beantworteten. Die statistische Auswertung der folgenden Endpunkte zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten durchgeführt: • Anteil der Patienten mit ≥ 30% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 • Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 • Anteil der Patienten mit ≥ 75% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3 • Anteil der Patienten mit 100% Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage gemittelt über Monat 1-3

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Tabelle 3-8: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migränetage/Monat 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>
DELIVER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründung für die Einschätzung

Bei den Studien DELIVER, LIBERTY, EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Ergebnisse der Einzelstudien

Für den indirekten Vergleich werden die Ergebnisse für die Veränderung gegenüber dem Baselinewert, Patienten mit einer MMD-Reduktion um ≥ 50 % und Patienten mit einer MMD-Reduktion um ≥ 75 % herangezogen. Patienten mit einem Ansprechen von 100 % sind in der Studie DELIVER abweichend berechnet und werden daher nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen.

Die Auswertungen in der Studie DELIVER stellen einen gemittelten Wert über die 3 Vier-Wochen-Zeiträume Woche 1 – 4, 5 – 8, sowie 9 – 12 dar, in der Studie LIBERTY handelt es sich um den Wert in Monat 3.

Tabelle 3-9: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Migränetage, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b

Reduktion der monatlichen Migränetage, Veränderung gegenüber Baseline											
				Beobachteter Wert	Veränderung ggü. Baseline	Intervention vs. BSC (Placebo)					
Studie	Behandlungs-gruppe	Zeitraum	N	Mittelwert (SD)	LS-Means (SE)	Differenz	SE	95%-KI	p-Wert	Hedges' g	95%-KI
AMNOG Population b											
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	Baseline	284	13,8 (5,65)							
		1-12		8,25 (6,43)	-4,7 (0,39)	-2,8	0,37	[-3,5; -2,0]	<0,0001	-0,6	[-0,79; -0,46]
	Eptinezumab 300 mg	Baseline	285	13,7 (5,47)							
		1-12		7,75 (6,51)	-5,2 (0,39)	-3,2	0,37	[-3,9; -2,5]	<0,0001	-0,7	[-0,89; -0,56]
	BSC (Placebo)	Baseline	287	13,9 (5,80)							
		1-12		11,1 (6,87)	-2,0 (0,40)	-	-	-	-	-	-
LIBERTY	Erenumab	Baseline	86	9,07 (2,26)							
		Monat 3		k. A.	-1,56 (0,53)	-1,51	k. A.	[-2,73; -0,28]	0,016	k. A.	k. A.
	BSC (Placebo)	Baseline	104	9,11 (2,52)							
		Monat 3		k. A.	-0,05 (0,43)	-	-	-	-	-	-

Reduktion der monatlichen Migränetage, Veränderung gegenüber Baseline												
				Beobachteter Wert	Veränderung ggü. Baseline	Intervention vs. BSC (Placebo)						
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeitraum**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95%-KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95%-KI**
DELIVER:												
Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind über ein MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion. Eine unstrukturierte Varianzstruktur wurde verwendet, um die Fehler auf Patientenebene zu modellieren.											
Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsmestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.												
LIBERTY:												
Die Angaben sind aus M4 des Herstellerdossiers [3] entnommen.												
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)												
Die indirekten Vergleiche wurden basierend auf den Angaben in den Nutzenbewertungsbeschlüssen zu Erenumab bzw. Galcanezumab durchgeführt. Die mittlere Reduktion der monatlichen Migränetage wurde in den Galcanezumab-Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN zwar erhoben, es sind jedoch keine Daten der AMNOG Population b publiziert, da diese Auswertung für IQWiG und G-BA nicht als bewertungsrelevant eingestuft wurde.												
BSC: *Best Supportive Care*; k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24												

Tabelle 3-10: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 % aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b

Studie	**Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 %**							
					Intervention vs. BSC (Placebo)			
	Behandlungs-arm	**Woche**	**N**	**Responder n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
AMNOG Population b								
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	1-12	284	123 (43,3)	5,07 [3,37; 7,77]	3,27 [2,36; 4,53]	30,1 [23,1; 37,0]	< 0,0001
	Eptinezumab 300 mg	1-12	285	141 (49,5)	6,48 [4,32; 9,92]	3,74 [2,71; 5,14]	36,2 [29,2; 43,2]	< 0,0001
	BSC (Placebo)	1-12	287	38 (13,2)	-	-	-	-
LIBERTY	Erenumab 140 mg	Monat 3	86	26 (30,2)	2,78[b] [1,35; 5,75]	2,25 [1,25; 4,03]	0,17[b] [0,05; 0,28]	0,005[a]
	BSC (Placebo)	Monat 3	104	14 (13,5)	-	-	-	-
EVOLVE-1/2/REGAIN	Galcanezumab 120 mg	1-12 bzw. 1 - 24	70	-	-	4,21 [3,39; 5,24]	-	< 0,001
	BSC (Placebo)	1-12 bzw. 1 - 24	148	-	-	-	-	-

Studie	Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 %							
					Intervention vs. BSC (Placebo)			
	Behandlungs-arm	Woche	N	Responder n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert

DELIVER:

Die 50%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs).

Für Patienten mit einer Reduktion der Migränetage von mindestens 50 % bzw. mindestens 75 % wird erfasst, wie viele Patienten in dem betrachteten Zeitraum (Woche 1 – 12) eine entsprechende Reduktion der mittleren monatlichen Migränetage erfahren haben.

Beispiel:

$$50\%\ \text{Responder Status}(\text{Weeks } 1-12) = \begin{cases} 1, & \text{if } \frac{\text{ave}(\Delta_{M1}, \Delta_{M2}, \Delta_{M3})}{Baseline} \leq -0.5 \\ 0, & \text{if } \frac{\text{ave}(\Delta_{M1}, \Delta_{M2}, \Delta_{M3})}{Baseline} > -0.5, \end{cases}$$

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MMDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) als Faktoren.
Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MMD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet.

LIBERTY [3]:

Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI)

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

[b]Daten aus M4 des Herstellerdossiers [3]

EVOLVE-1/2/REGAIN:

Ergebnisse der vom IQWiG durchgeführten Meta-Analyse [65], Meta-Analyse basierend auf den Ergebnissen zum Studienende der Einzelstudien. Werte zum Studienbeginn und nach 12 Wochen für die einzelnen Studien, sind in Abschnitt 2.1.2 angegeben.

ave: *averaged* (gemittelt); BSC: *Best Supportive Care*; M: Monat; MHD: *monthly headache day* (monatliche Kopfschmerztage); MMD: *monthly migraine day* (monatliche Migränetage); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 3-11: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 75 % aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b

Studie	Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 75 %							
					Intervention vs. BSC			
	Behandlungs-arm	Woche	N	Responder n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
AMNOG Population b								
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	1-12	284	47 (16,5)	9,42 [4,26; 25,0]	7,90 [3,44; 18,1]	14,5 [9,83; 19,1]	< 0,0001
	Eptinezumab 300 mg	1-12	285	54 (18,9)	11,1 [5,07; 29,4]	9,08 [3,98; 20,7]	16,9 [12,0; 21,7]	< 0,0001
	BSC (Placebo)	1-12	287	6 (2,1)	-	-	-	-
LIBERTY	Erenumab 140 mg	Monat 3	86	26 (30,2)	3,32[b] [1,02; 10,77]	3,02[b] [0,98; 9,30]	0,08[b] [0,00; 0,15]	0,054[b,c]
	BSC (Placebo)	Monat 3	104	14 (13,5)	-	-	-	-
EVOLVE-1/2 +REGAIN	Galcanezumab 120 mg	1-12	70	-	-	-	-	-
	BSC (Placebo)	1-12	148	-	-	-	-	-

DELIVER:

Die 75%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs).

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MMDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) als Faktoren. Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MMD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet.

LIBERTY:

LIBERTY [3]:

Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere
Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI)

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

[b]Daten aus M4 des Herstellerdossiers [3]

[c]p-Wert aus M4 des Herstellerdossiers für das relative Risiko

EVOLVE-1/2/REGAIN:

Ergebnisse der vom IQWiG durchgeführten Meta-Analyse [65]. Da die Metaanalyse für die Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 % heterogen war, sind in dieser Ergebnisdarstellung keine Ergebnisse angegeben.

MMD: *monthly migraine days* (monatliche Migränetage); MHD: *monthly headache days* (monatliche Kopfschmerztage); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg

Tabelle 3-12: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC	**Erenumab vs. BSC**	**Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**	
Endpunkt	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert[1]**	**SMD [95 % KI]**
Migränetage pro Monat	-2,8 [-3,5; -2]	-1,51 [-2,73; -0,28]	-1,29 [-2,73; 0,15] 0,0784	-0,22 [-0,46; 0,03]

[1]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 3-13: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage, Responder (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC	**Erenumab vs. BSC**	**Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg**			
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
Monatliche Migränetage 50 % Responder	3,27 [2,36; 4,53]	2,25 [1,25; 4,03]	1,45 [0,74; 2,84]	1,82 [0,79; 4,21]	0,13 [0; 0,27]	0,2741
Monatliche Migränetage 75 % Responder	7,9 [3,44; 18,1]	3,02 [0,98; 9,3]	2,62 [0,65; 10,59]	2,84 [0,65; 12,39]	0,06 [-0,02; 0,15]	0,1777

[a]p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg

Tabelle 3-14: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	Erenumab vs. BSC (Placebo)	Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**	
Endpunkt	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert1**	**SMD [95 % KI]**
Migränetage pro Monat	-3,2 [-3,9; -2,5]	-1,51 [-2,73; -0,28]	-1,69 [-3,1; -0,28] 0,0189	-0,29 [-0,53; -0,05]

1p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 3-15: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage, Responder (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	Erenumab vs. BSC (Placebo)	Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg			
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
Monatliche Migränetage 50 % Responder	3,74 [2,71; 5,14]	2,25 [1,25; 4,03]	1,66 [0,85; 3,24]	2,33 [1,01; 5,37]	0,19 [0,06; 0,33]	0,1354
Monatliche Migränetage 75 % Responder	9,08 [3,98; 20,7]	3,02 [0,98; 9,3]	3,01 [0,75; 12,13]	3,34 [0,77; 14,54]	0,09 [0; 0,18]	0,1219

[a]p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Sensitivitätsanalyse: Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg, EM-Subpopulation

Tabelle 3-16: Sensitivitätsanalyse; Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Population

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo), EM-Population	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**	
Endpunkt	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
AMNOG Population b, EM-Patienten				
Migränetage pro Monat	-3,0 [-3,7; -2,2]	-1,51 [-2,73; -0,28]	-1,49 [-2,93; -0,05] 0,0420	-0,27 [-0,54; -0,01]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 3-17: Sensitivitätsanalyse; Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage, Responder (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Population

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo), EM-Population	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**			
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
AMNOG Population b, EM-Patienten						
Monatliche Migränetage 50 % Responder	5,05 [3,2; 7,96]	2,25 [1,25; 4,03]	2,24 [1,07; 4,71]	3,74 [1,47; 9,51]	0,29 [0,14; 0,44]	**0,0327**
Monatliche Migränetage 75 % Responder	9,55 [3,49; 26,2]	3,02 [0,98; 9,3]	3,16 [0,7; 14,32]	3,7 [0,75; 18,4]	0,14 [0,03; 0,24]	0,1352

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo), EM-Population	Erenumab vs. BSC (Placebo)	Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg			
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
AMNOG Population b, EM-Patienten						

[a]p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab 120 mg

Tabelle 3-18: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage, Responder (DELIVER, EVOLVE-1/2/REGAIN), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC	Galcanezumab vs. BSC	Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab 120 mg			
Studie	**DELIVER**	**EVOLVE/ REGAIN**	**Effektschätzer**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
Monatliche Migränetage 50 % Responder	3,27 [2,36; 4,53]	4,21 [3,39; 5,24]	0,78 [0,52; 1,15]	n.v.	n.v.	0,2065

[a]p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab 120 mg

Tabelle 3-19: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migränetage, Responder (DELIVER, EVOLVE-1/2/REGAIN), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC	**Galcanezumab vs. BSC**	**Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab 120 mg**			
Studie	**DELIVER**	**EVOLVE/ REGAIN**	**Effektschätzer**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
Monatliche Migränetage 50 % Responder	3,74 [2,71; 5,14]	4,21 [3,39; 5,24]	0,89 [0,6; 1,31]	n.v.	n.v.	0,5489

[a]p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

3.3 Migräneattacken/Monat – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Eptinezumab	Erenumab	BSC (Placebo)
1	DELIVER	●		●
1	LIBERTY		●	●

Netzwerkstruktur des indirekten Vergleiches

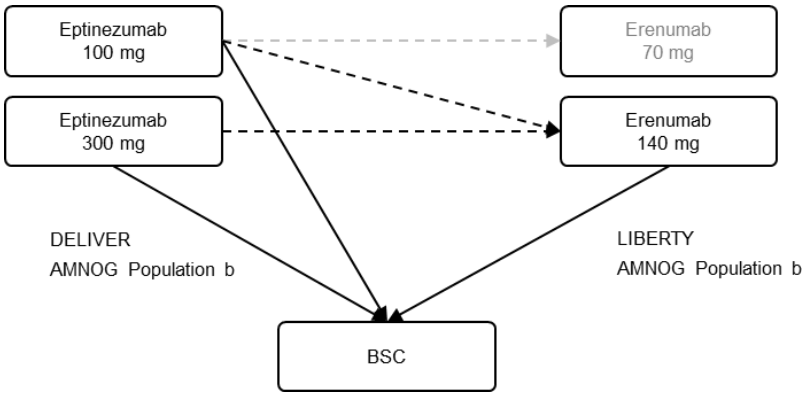


Abbildung 7: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab liegen keine Daten vor)

Operationalisierung des Endpunktes

Tabelle 3-21: Operationalisierung von Migräneattacken/Monat

Studie	Operationalisierung
DELIVER	Der Anteil an Patienten mit Migräneattacken wird über die Angaben im elektronischen Patiententagebuch der Patienten ermittelt. Eine Migräneattacke ist definiert als eine kontinuierlich berichtete Migräne mit einer maximalen Dauer von 72 Stunden. Die Anzahl an Migräneattacken/Monat wurde in der Studie DELIVER operationalisiert als Veränderung gegenüber dem Baselinewert.
LIBERTY	Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers [3]: Eine Migräneattacke ist definiert als eine Episode qualifizierter Migränekopfschmerzen oder alleiniger Aura, die die Anwendung migränespezifischer Akutmedikation nötig macht. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Veränderung der Anzahl der Migräneattacken/Monat zu Monat 3: Differenz der mittleren Veränderung der Anzahl der Migräneattacken/Monat zwischen Baseline und Monat 3. • Anzahl Migräneattacken/Monat 50/75/100 Responder:

Studie	Operationalisierung
	Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Migräneattacken/Monat um mindestens 50 %, 75 % bzw. 100 % am Studienende gegenüber Baseline.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Tabelle 3-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migräneattacken/Monat 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>
DELIVER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründung der Einschätzung

Bei den Studien DELIVER und LIBERTY handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Ergebnisse der Einzelstudien

Für den indirekten Vergleich werden die Ergebnisse für die Veränderung gegenüber dem Baselinewert herangezogen. Responderanalysen waren in der Studie DELIVER nicht als Endpunkte definiert und werden daher nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen.

Die Auswertungen in der Studie DELIVER stellen einen gemittelten Wert über die 3 Vier-Wochen-Zeiträume Woche 1 – 4, 5 – 8, sowie 9 – 12 dar, in der Studie LIBERTY handelt es sich um den Wert in Monat 3.

Tabelle 3-23: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Migräneattacken aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b

Reduktion der monatlichen Migräneattacken, Veränderung gegenüber Baseline											
				Beobachteter Wert	Veränderung ggü. Baseline	Intervention vs. BSC (Placebo)					
Studie	Behandlungs-gruppe	Zeitraum	N (%)	Mittelwert (SD)	LS-Means (SE)	Differenz.	SE	95%-KI	p-Wert	Hedges' g	95%-KI
AMNOG Population b											
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	Baseline	284 (100,0)	11,0 (5,48)							
		1-12	284 (100,0)	6,12 (5,18)	-4,4 (0,31)	-1,9	0,29	[-2,5; -1,4]	< 0,0001	-0,6	[-0,72; -0,39]
	Eptinezumab 300 mg	Baseline	285 (100,0)	11,0 (5,88)							
		1-12	285 (100,0)	5,93 (5,43)	-4,6 (0,31)	-2,1	0,29	[-2,7; -1,6]	< 0,0001	-0,6	[-0,78; -0,45]
	BSC (Placebo)	Baseline	287 (100,0)	11,4 (5,80)							
		1-12	287 (100,0)	8,29 (5,24)	-2,5 (0,31)	-	-	-	-	-	-
LIBERTY	Erenumab 140 mg	Baseline	86	5,42 (1,22)							
		Monat 3		k. A.	-1,12 (0,22)	-0,84	k. A.	[-1,38; -0,29]	0,003	k. A.	k. A.
	BSC (Placebo)	Baseline	104	5,05 (1,42)							
		Monat 3		k. A.	-0,29 (0,19)	-	-	-	-	-	-

Reduktion der monatlichen Migräneattacken, Veränderung gegenüber Baseline												
				Beobachteter Wert	Veränderung ggü. Baseline	Intervention vs. BSC (Placebo)						
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeitraum**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz.**	**SE**	**95%-KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95%-KI**
DELIVER:											
Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.											
Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsmestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.											
LIBERTY (Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers [3]):											
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline Angewandte Methode für fehlende Werte: Mixed Model Repeated Measures (MMRM)												
BSC: *Best Supportive Care*; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24												

Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg

Tabelle 3-24: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migräneattacken (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**	
Endpunkt	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
Migräneattacken pro Monat	-1,9 [-2,5; -1,4]	-0,84 [-1,38; -0,29]	-1,06 [-1,83; -0,29] **0,0073**	-0,33 [-0,57; -0,09]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg

Tabelle 3-25: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migräneattacken (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**	
Endpunkt	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
Migräneattacken pro Monat	-2,1 [-2,7; -1,6]	-0,84 [-1,38; -0,29]	-1,26 [-2,03; -0,49] **0,0014**	-0,39 [-0,63; -0,15]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Sensitivitätsanalyse: Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg, EM-Subpopulation

Tabelle 3-26: Sensitivitätsanalyse; Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Reduktion der monatlichen Migräneattacken (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Subpopulation

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**	
Endpunkt	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
AMNOG Population b, EM-Patienten				
Migräneattacken pro Monat	-2,2 [-2,8; -1,7]	-0,84 [-1,38; -0,29]	-1,36 [-2,13; -0,59] **p = 0,0006**	-0,46 [-0,73; -0,19]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

3.4 Kopfschmerztage/Monat – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 3-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, Kopfschmerztage/Monat

Anzahl Studien	**Studie**	**Eptinezumab**	**Galcanezumab**	**BSC (Placebo)**
1	DELIVER	●		●
3[a]	EVOLVE-1		●	●
	EVOLVE-2		●	●
	REGAIN		●	●

[a]Ergebnisse einer Metaanalyse

Netzwerkstruktur des indirekten Vergleiches

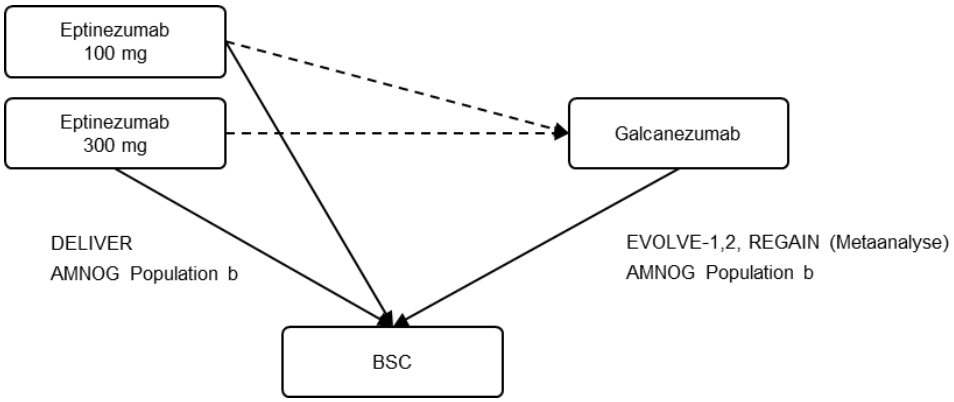


Abbildung 8: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Galcanezumab 120 mg

Operationalisierung des Endpunkts

Tabelle 3-28: Operationalisierung von Kopfschmerztage/Monat

Studie	**Operationalisierung**
DELIVER	Die Kopfschmerztage werden durch die Patienten in ihrem elektronischen Patiententagebuch (eDiary) dokumentiert. Die Dokumentation erfolgt durch den Patienten an jedem Tag während der Studie. Die Anzahl an Kopfschmerztagen/Monat wurde in der Studie in verschiedenen Operationalisierungen erhoben: • Veränderung gegenüber dem Baselinewert • Patienten mit einer Reduktion der Kopfschmerztage um einen bestimmten Schwellenwert (Responder) gegenüber dem Baselinewert: - ≥ 50 % - ≥ 75 % - 100 % Die Veränderung gegenüber dem Baselinewert wird erfasst als der gemittelte Wert der monatlichen Kopfschmerztage über dem Zeitraum Woche 1 – 12 bzw. Woche 13 – 24 im Vergleich zu den monatlichen Kopfschmerztagen, die in der 28- bis 30-tägigen Baseline-Phase erhoben wurden. Für Patienten mit einer Reduktion der Kopfschmerztage von mindestens 50 % bzw. mindestens 75 % wird erfasst, wie viele Patienten in dem betrachteten Zeitraum (Woche 1 – 12 oder Woche 13 – 24) eine entsprechende Reduktion der mittleren monatlichen Kopfschmerztage im Vergleich zur Baseline erfahren haben.
EVOLVE-1, EVOLVE-2 undREGAIN	Die Angaben sind dem Dossier des Herstellers entnommen (Modul 4) [64]. Kopfschmerzen wurden im ePRO Diary abgefragt, welche die Patienten täglich rückblickend auf den vorherigen Tag beantworteten. Zusatznutzens wurde in der ITT Population C mittels gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten durchgeführt:

	• Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 bzw. 1 - 3 Als unterstützende Analyse wird die Veränderung der monatlichen Kopfschmerztage gemittelt über Monat 1-6 bzw. 1 -3 ggü. Baseline (MMRM; EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse) dargestellt.

Tabelle 3-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kopfschmerztage/Monat 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>
DELIVER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen für die Einschätzung.

Bei den Studien DELIVER, EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 3-30: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, EVOLVE-1/2/REGAIN), AMNOG Population b

Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage, Veränderung gegenüber Baseline											
				Beobachteter Wert	Veränderung	Intervention vs. BSC (Placebo)					
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeitraum**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95 %-KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95 %-KI**
AMNOG Population b											
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	Baseline	284 (100,0)	14,5 (5,68)							
		1-12	284 (100,0)	8,86 (6,47)	-4,6 (0,40)	-2,7	0,37	[-3,4; -1,9]	< 0,0001	-0,6	[-0,76; -0,43]
	Eptinezumab 300 mg	Baseline	285 (100,0)	14,4 (5,48)							
		1-12	285 (100,0)	8,44 (6,67)	-5,0 (0,39)	-3,0	0,37	[-3,7; -2,3]	< 0,0001	-0,7	[-0,84; -0,51]
	BSC (Placebo)	Baseline	287 (100,0)	14,5 (5,87)							
		1-12	287 (100,0)	11,5 (6,96)	-2,0 (0,40)	-	-	-	-	-	-
EVOLVE-1/2/REGAIN	Galcanezumab 120 mg	Baseline	70	-							
		1-12		-	-	-3,77	-	[-5,19; -2,34]	< 0,001	-	-
	BSC (Placebo)	Baseline	148	-							
		1-12		-	-	-	-	-	-	-	-

Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage, Veränderung gegenüber Baseline												
				Beobachteter Wert	Veränderung	Intervention vs. BSC (Placebo)						
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeitraum**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95 %-KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95 %-KI**
DELIVER:											
Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.											
Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsmestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.											
EVOLVE-1/2/REGAIN:											
Ergebnisse der vom IQWiG durchgeführten Meta-Analyse [65], Meta-Analyse basierend auf den Ergebnissen zum Studienende der Einzelstudien. Werte zum Studienbeginn und nach 12 Wochen für die einzelnen Studien, sind in Abschnitt 2.1.2 angegeben.											
BSC: *Best Supportive Care*; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24											

Tabelle 3-31: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um ≥ 50 % aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, EVOLVE-1/2/REGAIN), AMNOG Population b

Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um ≥ 50 %									
				Responder		**Intervention vs. BSC (Placebo)**			
Studie	**Behandlungsgruppe**	**Zeitraum**	**N**	**n**	**(%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
AMNOG Population b									
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	W1-12	284	115	(40,5)	4,70 [3,11;7,24]	3,14 [2,25;4,38]	27,6 [20,7;34,5]	< 0,0001
	Eptinezumab 300 mg	W1-12	285	132	(46,3)	5,94 [3,94;9,13]	3,59 [2,60;4,98]	33,4 [26,5;40,4]	< 0,0001
	Placebo (BSC)	W1-12	287	37	(12,9)	-	-	-	-
EVOLVE-1/2/REGAIN	Galcanezumab 120 mg	W1-12 bzw. 1-24	70	-		-	3,63 [2,87; 4,60]	-	< 0,001
	Placebo (BSC)	W1-12 bzw. 1-24	148	-	-	-	-	-	-

DELIVER:

Die 50%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MHDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MHDs).

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MHDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) als Faktoren. Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MHD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet.

EVOLVE-1/2/REGAIN:

Ergebnisse der vom IQWiG durchgeführten Meta-Analyse [65], Meta-Analyse basierend auf den Ergebnissen zum Studienende der Einzelstudien. Werte zum Studienbeginn und nach 12 Wochen für die einzelnen Studien, sind in Abschnitt 2.1.2 angegeben.

MHD: *monthly headache day* (monatliche Kopfschmerztage); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab

Tabelle 3-32: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Ergebnisse des indirekten Vergleiches Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab 100 mg vs. BSC	**Galcanezumab 120 mg vs. BSC**	**Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab 120 mg**	
Studie	**DELIVER**	**EVOLVE/REGAIN**	**Effektschätzer**	
Endpunkt	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
Kopfschmerztage pro Monat	-2,7 [-3,4; -1,9]	-3,77 [-5,19; -2,34]	1,07 [-0,54; 2,68] 0,1928	0,17 [-0,09; 0,44]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 3-33: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Responder, Ergebnisse des indirekten Vergleiches Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab 100 mg vs. BSC	**Galcanezumab 120 mg vs. BSC**	**Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab 120 mg**			
Studie	**DELIVER**	**EVOLVE/ REGAIN**	**Effektschätzer**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
Monatliche Kopfschmerztage 50 % Responder	3,14 [2,25; 4,38]	3,63 [2,87; 4,6]	0,87 [0,58; 1,3]	n.v.	n.v.	0,4862

[a]p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab

Tabelle 3-34: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Ergebnisse des indirekten Vergleiches Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab 300 mg vs. BSC	**Galcanezumab 120 mg vs. BSC**	**Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab 120 mg**	
Studie	**DELIVER**	**EVOLVE/REGAIN**	**Effektschätzer**	
Endpunkt	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
Kopfschmerztage pro Monat	-3,0 [-3,7; -2,3]	-3,77 [-5,19; -2,34]	0,77 [-0,82; 2,36] 0,3418	0,13 [-0,14; 0,39]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 3-35: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Responder, Ergebnisse des indirekten Vergleiches Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab 300 mg vs. BSC	**Galcanezumab 120 mg vs. BSC**	**Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab 120 mg**			
Studie	**DELIVER**	**EVOLVE/ REGAIN**	**Effektschätzer**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
Monatliche Kopfschmerztage 50 % Responder	3,59 [2,6; 4,98]	3,63 [2,87; 4,6]	0,99 [0,66; 1,48]	n.v.	n.v.	0,9569

[a]p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

3.5 Tage mit Verwendung von akuter Migränemedikation/Monat – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 3-36: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Eptinezumab	Erenumab	BSC (Placebo)
1	DELIVER	●		●
1	LIBERTY		●	●

Die Verwendung akuter Migränemedikation ist auch in den Galcanezumab-Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN erfasst und im Herstellerdossier ausgewertet. Von IQWiG und G-BA wurde der Endpunkt jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, Ergebnisse für die AMNOG Population b liegen für Galcanezumab daher nicht vor.

Netzwerkstruktur des indirekten Vergleiches

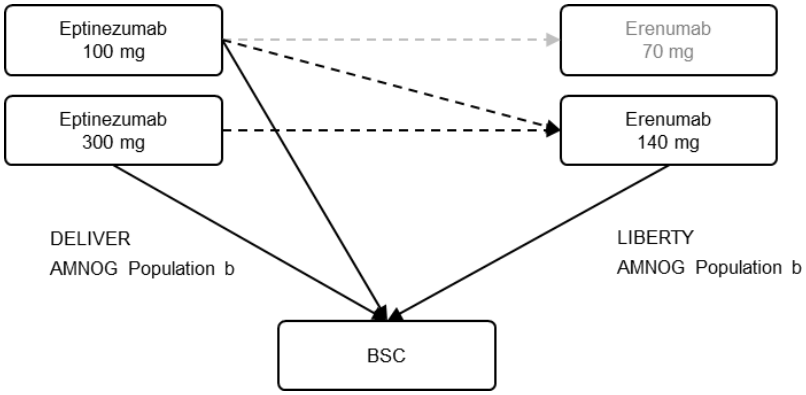


Abbildung 9: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab liegen keine Daten vor)

Operationalisierung des Endpunkts

Tabelle 3-37: Operationalisierung von Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation

Studie	Operationalisierung
DELIVER	Die Verwendung von Akutmedikation zur Behandlung der Migräneattacke wurde in der Studie DELIVER über das elektronische Patiententagebuch erhoben. Bei jedem Ausfüllen wurden die Patienten gefragt, ob sie an dem Tag einen Wirkstoff der folgenden Gruppen verwendet hatten: Ergotamine, Triptane, Analgetika, Opioide oder Kombinationsanalgetika Ein Tag, an dem ein Patient angibt ein entsprechendes Arzneimittel eingesetzt zu haben, wird als Tag mit Verwendung akuter Migränemedikation gewertet.
LIBERTY	Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers [3]: Zur Beschreibung eines Tages mit Migränemedikation werden folgende Informationen erhoben:

	Anwendung von Akutmedikation (Name des Schmerzmittels, Datum und Dosis, Anzahl der Einnahmen pro Datum, Anzahl der eingenommenen Einheiten). Als migränespezifische Akutmedikation zählen Ergotamine und Triptane. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Veränderung der Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat zu Monat 3: • Differenz der mittleren Veränderung der Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation/Monat zwischen Baseline und Monat 3.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Tabelle 3-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation 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>
DELIVER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründung der Einschätzung

Bei den Studien DELIVER und LIBERTY handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 3-39: Ergebnisse für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b

Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert											
				Beobachteter Wert	**Veränderung ggü. Baseline**	**Intervention vs. BSC (Placebo)**					
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeitraum**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95% KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95% KI**
AMNOG Population b											
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	Baseline	283 (100,0)	11,2 (5,44)							
		W1-12	283 (100,0)	6,44 (5,46)	-4,2 (0,36)	-2,6	0,33	[-3,2; -1,9]	< 0,0001	-0,7	[-0,82; -0,49]
	Eptinezumab 300 mg	Baseline	282 (100,0)	11,1 (5,23)							
		W1-12	282 (100,0)	5,98 (5,90)	-4,6 (0,35)	-3,0	0,33	[-3,7; -2,3]	< 0,0001	-0,8	[-0,92; -0,59]
	BSC (Placebo)	Baseline	287 (100,0)	11,2 (6,01)							
		W1-12	287 (100,0)	9,07 (6,63)	-1,6 (0,36)	-	-	-	-	-	-
LIBERTY	Erenumab 140 mg	Baseline	86	4,61 (2,92)							
		Monat 3		k. A.	-1,18 (0,27)	-1,51	k. A.	[-2,28; -0,74]	< 0,001	k. A.	k. A.
	BSC (Placebo)	Baseline	104	4,38 (2,76)							
		Monat 3		k. A.	0,32 (0,30)	-	-	-	-	-	-

Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert												
				Beobachteter Wert	Veränderung ggü. Baseline	Intervention vs. BSC (Placebo)						
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeitraum**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95% KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95% KI**
DELIVER:												
Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.											
Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsmestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.												
LIBERTY:												
Die Angaben sind aus Modul 4 des Herstellerdossiers entnommen [3].												

BSC: *Best Supportive Care*; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg

Tabelle 3-40: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Effektschätzer**	
Endpunkt	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
Tage mit akuter Migränemedikation/ Monat	-2,6 [-3,2; -1,9]	-1,51 [-2,28; -0,74]	-1,09 [-2,1; -0,08] **0,0340**	-0,26 [-0,5; -0,02]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg

Tabelle 3-41: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Tage mit akuter Migränemedikation/Monat (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**	
Endpunkt	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
Tage mit akuter Migränemedikation/ Monat	-3,0 [-3,7; -2,3]	-1,51 [-2,28; -0,74]	-1,49 [-2,53; -0,45] **0,0050**	-0,34 [-0,59; -0,1]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Sensitivitätsanalyse: Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg, EM-Subpopulation

Tabelle 3-42: Sensitivitätsanalyse; Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Tage mit akuter Migränemedikation/Monat (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Population

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**	
Endpunkt	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
AMNOG Population b, EM-Patienten				
Tage mit akuter Migränemedikation/ Monat	-2,7 [-3,4; -2]	-1,51 [-2,28; -0,74]	-1,19 [-2,23; -0,15] **0,0250**	-0,3 [-0,57; -0,04]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

3.6 PGIC bzw. PGI-I – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 3-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, PGIC/PGI-I

Anzahl Studien	**Studie**	**Eptinezumab**	**Galcanezumab**	**BSC (Placebo)**
1	DELIVER	●		●
3[a]	EVOLVE-1		●	●
	EVOLVE-2		●	●
	REGAIN		●	●

[a]Ergebnisse einer Metaanalyse

Netzwerkstruktur des indirekten Vergleiches

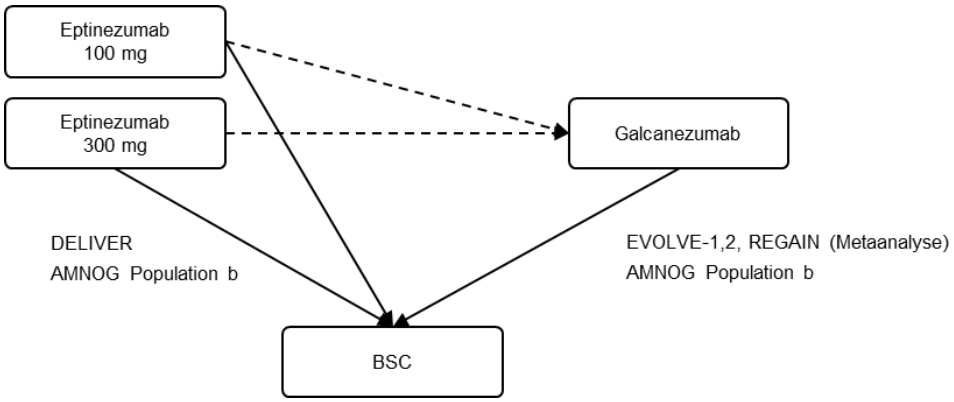


Abbildung 10: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Galcanezumab 120 mg

Operationalisierung des Endpunkts

Tabelle 3-44: Operationalisierung von PGIC bzw. PGI-I

Studie	Operationalisierung
DELIVER	Die Patienten bewerten die Veränderung ihre Krankheitsschwere im Verlauf der Studie zum Erhebungszeitpunkt auf einer 7-Punkte-Skala, die Werte von 1 („sehr viel besser“) bis 7 („sehr viel schlechter“) annehmen kann. Der PGIC wird zum ersten Mal nach 4 Wochen erhoben, zu diesem Zeitpunkt werden die Patienten telefonisch kontaktiert. Weitere Erhebungszeitpunkte sind die Visite in Woche 12 und die Visite in Woche 24. Die Erhebung findet vor der Eptinezumab-Infusion statt.
EVOLVE-1, EVOLVE-2 undREGAIN	Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers [64]: Mittels PGI-I Score gaben die Patienten einmal monatlich (am Zentrum zu den Studienvisiten) eine Selbsteinschätzung der Veränderung der Migräne seit Beginn der Gabe der Prüfintervention ab. Mittels PGI-I erfolgt die Beurteilung der Veränderung der Migräne seit Beginn der Gabe der Prüfintervention auf einer Skala von 1-7 (von 1 [sehr viel besser] bis 7 [sehr viel schlechter]).

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Tabelle 3-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC/PGI-I 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>
DELIVER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründung der Einschätzung

Bei den Studien DELIVER, EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 3-46: Ergebnisse für PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

	Patient Global Impression of Change (PGIC)										
						Intervention vs. BSC (Placebo)					
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeit-punkt**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95 %-KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95 %-KI**
AMNOG Population b											
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	Baseline	282 (100,0)								
		W12	278 (98,6)	2,42 (1,12)	2,59 (0,09)	-1,0	0,09	[-1,2; -0,83]	< 0,0001	-0,9	[-1,1; -0,75]
	Eptinezumab 300 mg	Baseline	284 (100,0)								
		W12	282 (99,3)	2,32 (1,09)	2,49 (0,09)	-1,1	0,09	[-1,3; -0,93]	< 0,0001	-1,0	[-1,2; -0,84]
	BSC (Placebo)	Baseline	287 (100,0)								
		W12	286 (99,7)	3,44 (1,14)	3,61 (0,09)	-	-	-	-	-	-
EVOLVE-1/2/REGAIN	Galcanezumab 120 mg	Baseline	70								
		Monat3/6		-	-	−0,84		[−1,12; −0,56]	< 0,001	−0,87	[−1,17; −0,57]
	BSC (Placebo)	Baseline	148								
		Monat3/6		-	-	-	-	-	-	-	-

DELIVER:

Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltete die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztage zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interkation.

EVOLVE-1/2/REGAIN:

Ergebnisse der vom IQWiG durchgeführten Meta-Analyse [65], Meta-Analyse basierend auf den Ergebnissen zum Studienende der Einzelstudien. Werte zum Studienbeginn und nach 12 Wochen für die einzelnen Studien, sind in Abschnitt 2.1.2 angegeben.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); W4: Woche 4; W12: Woche 12; W24: Woche 24

Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab 120 mg

Tabelle 3-47: Ergebnisse für PGIC/PGI-I, Ergebnisse des indirekten Vergleiches Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC	**Galcanezumab vs. BSC**	**Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab 120 mg**	
Studie	**DELIVER**	**EVOLVE/REGAIN**	**Effektschätzer**	
Endpunkt	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
Veränderung des Migränezustandes unter Therapie (PGI-I) oder PGIC	-1,0 [-1,2; -0,83]	-0,84 [-1,12; -0,56]	-0,16 [-0,5; 0,18] 0,3501	-0,13 [-0,39; 0,14]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab 120 mg

Tabelle 3-48: Ergebnisse für PGIC/PGI-I, Ergebnisse des indirekten Vergleiches Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC	**Galcanezumab vs. BSC**	**Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab 120 mg**	
Studie	**DELIVER**	**EVOLVE/REGAIN**	**Effektschätzer**	
Endpunkt	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
Veränderung des Migränezustandes unter Therapie (PGI-I) oder PGIC	-1,1 [-1,3; -0,93]	-0,84 [-1,12; -0,56]	-0,26 [-0,6; 0,08] 0,1289	-0,2 [-0,47; 0,06]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

3.7 Gesundheitszustand EQ-5D VAS – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 3-49: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Eptinezumab	Erenumab	BSC (Placebo)
1	DELIVER	●		●
1	LIBERTY		●	●

Netzwerkstruktur des indirekten Vergleiches

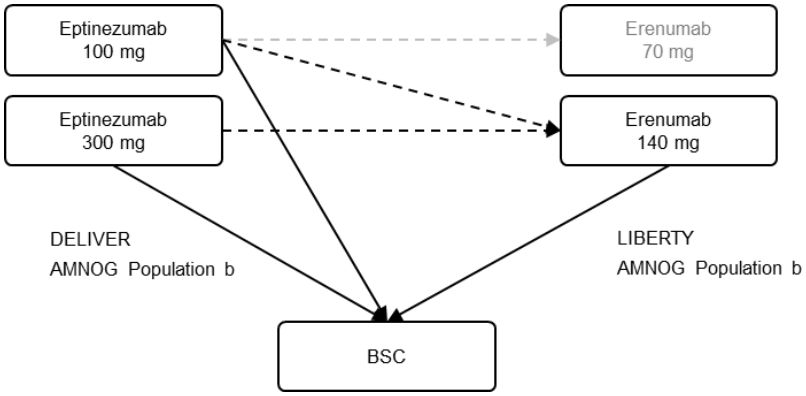


Abbildung 11: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab liegen keine Daten vor)

Operationalisierung des Endpunkts

Tabelle 3-50: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
Bei der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L handelt es sich um eine Bewertung des Gesundheitszustandes durch den Patienten selbst und ist damit von unmittelbarer Patientenrelevanz. Die VAS umfasst einen Wertebereich von 0 Punkten (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis zu 100 Punkten (bester vorstellbarer Gesundheitszustand).	
DELIVER	Für die EQ-5D VAS wird die Veränderung gegenüber dem Baselinewert ausgewertet und eine Responderanalyse durchgeführt. Als Responsekriterium wird eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte definiert.
LIBERTY	Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores zu Monat 3: • Differenz der mittleren Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores von Baseline zu Monat 3.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Tabelle 3-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS 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>
DELIVER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründung für die Einschätzung.

Bei den Studien DELIVER und LIBERTY handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Ergebnisse der Einzelstudien

Für den indirekten Vergleich wird die Veränderung gegenüber dem Baselinewert betrachtet. Eine Responderanalyse liegt für die Studie LIBERTY nicht vor.

Tabelle 3-52: Ergebnisse für EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b

EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert												
						Intervention vs. BSC (Placebo)						
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeit-punkt [Woche]**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95 %-KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95 %-KI**
AMNOG Population b												
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	Baseline	262 (100,0)	76,0 (19,0)							
		W12	258 (98,5)	79,6 (18,2)	2,29 (1,47)	5,2	1,55	[2,20; 8,29]	0,0008	0,3	[0,12; 0,46]
	Eptinezumab 300 mg	Baseline	276 (100,0)	74,6 (20,5)							
		W12	274 (99,3)	81,3 (18,8)	4,35 (1,43)	7,3	1,53	[4,30; 10,3]	< 0,0001	0,4	[0,24; 0,57]
	BSC (Placebo)	Baseline	276 (100,0)	73,9 (20,6)							
		W12	276 (100,0)	73,7 (22,2)	-3,0 (1,46)	-	-	-	-	-	-
LIBERTY	Erenumab 140 mg	Baseline	86	79,66 (16,80)							
		Monat 3		k. A.	2,1 (2,12)	1,35	k. A.	[-4,18; 6,88]	0,630	k. A.	k. A.
	BSC (Placebo)	Baseline	104	77,50 (19,92)							
		Monat 3		k. A.	0,76 (1,81)	-	-	-	-	-	-

EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert												
						Intervention vs. BSC (Placebo)						
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeit-punkt [Woche]**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95 %-KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95 %-KI**
DELIVER:												
Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltete die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztage zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Baseline EQ-5D-5L VAS-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.												
LIBERTY (Angaben aus dem G-BA-Beschluss [2]):												
Effekt, Konfidenzintervall und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) adjustiert bezüglich Baselinewert, Krankheitsschwere, Visite sowie Wechselwirkung von Behandlung und Visite.												
BSC: *Best Supportive Care*; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler)												

Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg

Tabelle 3-53: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für EQ-5D VAS (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 100 vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**	
Endpunkt	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert1**	**SMD [95 % KI]**
EQ-5D VAS	5,2 [2,2; 8,29]	1,35 [-4,18; 6,88]	3,85 [-2,46; 10,16] 0,2320	0,15 [-0,1; 0,39]

1p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg

Tabelle 3-54: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für EQ-5D VAS (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**	
Endpunkt	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert[1]**	**SMD [95 % KI]**
EQ-5D VAS	7,3 [4,3; 10,3]	1,35 [-4,18; 6,88]	5,95 [-0,34; 12,24] 0,0638	0,23 [-0,01; 0,47]

[1]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Sensitivitätsanalyse: Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg, EM-Subpopulation

Tabelle 3-55: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für EQ-5D VAS (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Subpopulation

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**	
Endpunkt	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
AMNOG Population b, EM-Patienten				
EQ-5D VAS	3,8 [0,24; 7,42]	1,35 [-4,18; 6,88]	2,45 [-4,14; 9,04] 0,4664	0,1 [-0,17; 0,36]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

3.8 Beeinträchtigung durch Kopfschmerz HIT-6 – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 3-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Eptinezumab	Erenumab	BSC (Placebo)
1	DELIVER	●		●
1	LIBERTY		●	●

Netzwerkstruktur des indirekten Vergleiches

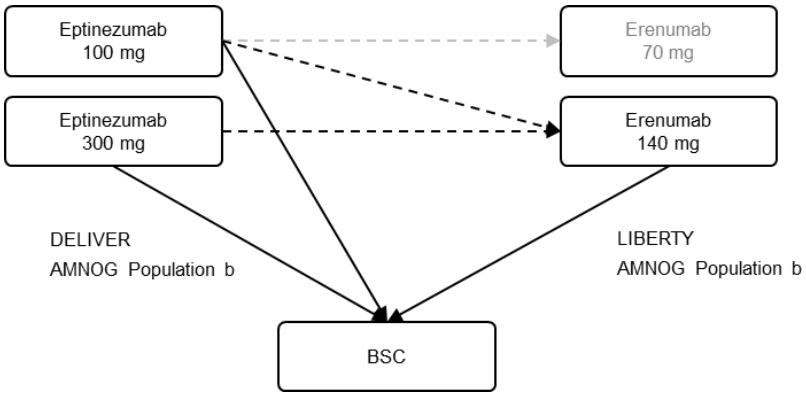


Abbildung 12: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab liegen keine Daten vor)

Operationalisierung des Endpunkts

Tabelle 3-57: Operationalisierung von Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)

Studie	Operationalisierung
Der HIT-6 besteht aus 6 Fragen und 5 Antwortkategorien (von „nie“ bis „immer“). Diese Fragen decken jeweils eine Domäne ab, die die Belastung der Patienten durch ihre Kopfschmerzen widerspiegeln und umfassen die Aspekte: Kopfschmerzschwere, Aktivitäten des täglichen Lebens, Hinlegen, Fatigue, Reizbarkeit und Konzentration. Jeder Antwortmöglichkeit ist ein Punktwert zugeordnet: nie = 6 Punkte, selten = 8 Punkte, manchmal = 10 Punkte, sehr oft = 11 Punkte und immer = 13 Punkte. Aus den verschiedenen Antwortmöglichkeiten ergibt sich somit ein Wertebereich von 36 bis 78 Punkten. Beim HIT-6 entspricht ein niedrigerer Wert einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. einer geringeren Beeinträchtigung durch Kopfschmerz.	
DELIVER	Der HIT-6 wird zum Baseline-Zeitpunkt vor der ersten Infusion und bei den Visiten in Woche 12 und 24 ebenfalls vor der Infusion mit Eptinezumab erfasst. Zwischen diesen Visiten erfolgt zusätzlich eine Erhebung in den Wochen 4, 8, 16 und 20, zu diesen Zeitpunkten werden die Patienten telefonisch kontaktiert. Für den HIT-6 wird die Veränderung gegenüber dem Baselinewert ausgewertet und Responderanalysen durchgeführt. Als Responsekriterien werden zwei verschiedene Werte definiert:

	• Eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte (präspezifizierte Analyse) • Eine Verbesserung um ≥ 6,3 Punkte (15 % der Skalenweite)
LIBERTY	Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Veränderung des HIT-6 Scores zu Monat 3: Differenz der mittleren Veränderung des HIT-6 Scores von Baseline zu Monat 3. • Anzahl HIT-6 Responder: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im HIT-6 Score um mindestens fünf Punkte

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Tabelle 3-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HIT-6 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>
DELIVER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründung für die Einschätzung

Bei den Studien DELIVER und LIBERTY handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 3-59: Ergebnisse für HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b

HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert												
						Intervention vs. BSC (Placebo)						
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeit-punkt [Woche]**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95 %-KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95 %-KI**
AMNOG Population b												
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	Baseline	267 (100,0)	66,6 (4,70)							
		12	264 (98,9)	58,2 (8,40)	-7,1 (0,65)	-3,8	0,65	[-5,1; -2,6]	< 0,0001	-0,5	[-0,67; -0,34]
	Eptinezumab 300 mg	Baseline	278 (100,0)	66,5 (4,43)							
		12	276 (99,3)	56,5 (9,05)	-8,7 (0,63)	-5,5	0,65	[-6,8; -4,2]	< 0,0001	-0,7	[-0,89; -0,55]
	BSC (Placebo)	Baseline	277 (100,0)	66,3 (4,38)							
		12	277 (100,0)	61,9 (6,58)	-3,2 (0,64)	-	-	-	-	-	-
LIBERTY	Erenumab	Baseline	86	62,52 (3,88)							
		Monat 3		k. A.	-6,14 (0,71)	-3,60	k. A.	[-5,30; -1,90]	< 0,001	k. A.	k. A.
	BSC (Placebo)	Baseline	104	62,22 (5,22)							
		Monat 3		k. A.	-2,54 (0,54)	-	-	-	-	-	-

HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert												
						Intervention vs. BSC (Placebo)						
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeit-punkt [Woche]**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95 %-KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95 %-KI**
DELIVER:												
Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltete die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztage zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Baseline HIT-6-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.												
34 Patienten wurden aus der Analyse des HIT-6 ausgeschlossen, weil für sie kein valider Baselinewert vorlag.												
LIBERTY (Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers [3]):												
Statistisches Modell für adjustierte mittlere Veränderung: Veränderung seit Baseline = Behandlung + Wert zu Baseline + Krankheitsschwere + Visite + Behandlung * Visite Veränderung seit Baseline = aktueller Wert – Wert zu Baseline												
BSC: *Best Supportive Care*; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler)												

Tabelle 3-60: Ergebnisse für HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte (Responder) aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b

HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte (Responder)								
					Intervention vs. BSC (Placebo)			
Studie	**Behandlungs-arm**	**Woche**	**N**	**Responder n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
AMNOG Population b								
DELIVER b	Eptinezumab 100 mg	12	267	164 (61,4)	2,30 [1,62;3,26]	1,51 [1,27;1,79]	20,6 [12,4;28,9]	< 0,0001
	Eptinezumab 300 mg	12	276	172 (62,3)	2,43 [1,72;3,45]	1,53 [1,29;1,81]	21,5 [13,4;29,7]	< 0,0001
	BSC (Placebo)	12	277	113 (40,8)	-	-	-	-
LIBERTY	Erenumab 140 mg	Monat 3	86	44 (51,2)	2,92 [1,59; 5,38]	1,90 [1,30; 2,77]	0,24 [0,11; 0,38]	0,001
	BSC (Placebo)	Monat 3	104	28 (26,9)	-	-	-	-

DELIVER:

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die HIT-6-Werte zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) als Faktoren.

Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. Potenziell fehlende Werte zu Woche 12 oder Woche 24 wurden mit der LOCF-Methode imputiert, Baselinewerte wurden nicht zur Imputation verwendet. Ein Responder in der Analyse ist ein Patient, der im Vergleich zur Baseline eine Verminderung seines Wertes von mindestens 5 Punkten erfahren hat.

LIBERTY (Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers sowie aus dem G-BA-Beschluss) [3, 66]:

p-Wert berechnet durch das IQWiG: unbedingter exakter Test (SCZ-Methode nach Martin Andrés et al. 1994)

Statistischer Schätzer für OR: Mantel-Haenszel-Schätzung für OR adjustiert nach Krankheitsschwere
Statistischer Test für OR: Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder Imputation (NRI)

LOCF = Last observation carried foward; MHD: *monthly headache day* (monatliche Kopfschmerztage); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg

Tabelle 3-61: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6 (DELIVER, LIBERTY), Veränderung gegenüber Baseline, 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**	
Endpunkt	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert1**	**SMD [95 % KI]**
HIT-6, CFB	-3,8 [-5,1; -2,6]	-3,6 [-5,3; -1,9]	-0,2 [-2,31; 1,91] 0,8526	-0,02 [-0,27; 0,22]

1p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 3-62: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6, Responder (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg**			
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte	1,51 [1,27; 1,79]	1,9 [1,3; 2,77]	0,79 [0,52; 1,2]	0,79 [0,39; 1,59]	-0,03 [-0,19; 0,12]	0,2783

[a]p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg

Tabelle 3-63: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6 (DELIVER, LIBERTY), Veränderung gegenüber Baseline, 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC	**Erenumab vs. BSC**	**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Effektschätzer**	
Endpunkt	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert1**	**SMD [95 % KI]**
HIT-6, CFB	-5,5 [-6,8; -4,2]	-3,6 [-5,3; -1,9]	-1,9 [-4,04; 0,24] 0,0818	-0,21 [-0,46; 0,03]

1p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 3-64: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6, Responder (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC	**Erenumab vs. BSC**	**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**			
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Effektschätzer**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte	1,53 [1,29; 1,81]	1,9 [1,3; 2,77]	0,81 [0,53; 1,22]	0,83 [0,41; 1,68]	-0,03 [-0,18; 0,13]	0,3057

[a]p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Sensitivitätsanalyse: Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg, EM-Subpopulation

Tabelle 3-65: Sensitivitätsanalyse; Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6 (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Subpopulation

	Eptinezumab vs. BSC	**Erenumab vs. BSC**	**Eptinezumab vs. Erenumab**	
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Effektschätzer**	
Endpunkt	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
AMNOG Population b, EM-Patienten				
HIT-6, CFB	-6,8 [-8,5; -5,1]	-3,6 [-5,3; -1,9]	-3,2 [-5,6; -0,8] 0,0091	-0,35 [-0,62; -0,08]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 3-66: Sensitivitätsanalyse; Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6, Responder (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Subpopulation

	Eptinezumab vs. BSC	**Erenumab vs. BSC**	**Eptinezumab vs. Erenumab**			
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Effektschätzer**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
AMNOG Population b, EM-Patienten						
HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte	1,64 [1,33; 2,04]	1,9 [1,3; 2,77]	0,86 [0,56; 1,33]	1,04 [0,48; 2,25]	0,03 [-0,14; 0,2]	0,5068

[a]p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

3.9 Migraine Specific Quality of Life (MSQ) – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 3-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, Migraine Specific Quality of Life (MSQ)

Anzahl Studien	Studie	Eptinezumab	Galcanezumab	BSC (Placebo)
1	DELIVER	●		●
3[a]	EVOLVE-1		●	●
	EVOLVE-2		●	●
	REGAIN		●	●
[a]Ergebnisse einer Metaanalyse				

Netzwerkstruktur des indirekten Vergleiches

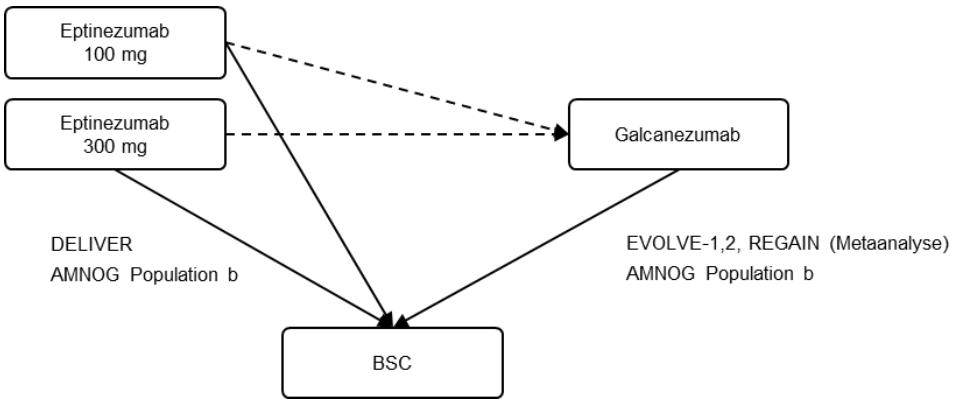


Abbildung 13: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Galcanezumab 120 mg

Operationalisierung des Endpunkts

Tabelle 3-68: Operationalisierung von Lebensqualität MSQ

Studie	Operationalisierung
DELIVER	Der MSQ wurde in der Studie DELIVER in der Version 2.1 verwendet. Der MSQ besteht aus 14 Items, die drei verschiedenen Domänen zugeordnet werden: • Einschränkung der Rollenfunktion (7 Items) • Verhinderung der Rollenfunktion (4 Items) • Emotionale Funktion (3 Items) Jedes Item wird auf einer 6-Punkte-Skala bewertet und rangiert von 1 Punkt (zu keiner Zeit) zu 6 Punkten (die ganze Zeit). Ein höherer Skalenwert entspricht einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

	Der MSQ wird zum ersten Mal zur Baseline erhoben. Weitere Erhebungszeitpunkte sind die Visite in Woche 12 und die Visite in Woche 24. Die Erhebung findet vor der Eptinezumab-Infusion statt. Für den MSQ wird die Veränderung gegenüber dem Baselinewert ausgewertet und eine Responderanalyse durchgeführt. Als Responsekriterien wird definiert: • Eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte Die Analysen werden für jede Domäne einzeln durchgeführt.
EVOLVE-1, EVOLVE-2 undREGAIN	Der MSQ verfügt über 14 Items und bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Migräne-Patienten mehrdimensional auf drei verschiedenen Domänen ab: • Role Function-Restrictive Domain (7 Items) • Role Function-Preventive Domain (4 Items) • Emotional Function Domain (3 Items)

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Tabelle 3-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migraine Specific Quality of Life (MSQ) 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>
DELIVER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EVOLVE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EVOLVE-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründung der Einschätzung

Bei den Studien DELIVER, EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 3-70: Ergebnisse für MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert												
						Intervention vs. BSC (Placebo)						
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeit-punkt**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95 %-KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95 %-KI**
AMNOG Population b											
Einschränkung der Rollenfunktion											
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	Baseline	258 (100,0)	35,7 (17,6)							
		W12	258 (100,0)	63,3 (22,7)	25,3 (1,86)	11,3	1,77	[7,87; 14,8]	< 0,0001	0,6	[0,38; 0,72]
	Eptinezumab 300 mg	Baseline	277 (100,0)	35,6 (16,7)							
		W12	276 (99,6)	67,0 (21,8)	29,1 (1,80)	15,1	1,74	[11,7; 18,5]	< 0,0001	0,7	[0,57; 0,90]
	BSC (Placebo)	Baseline	277 (100,0)	35,0 (17,0)							
		W12	277 (100,0)	51,7 (21,0)	14,0 (1,84)	-	-	-	-	-	-
EVOLVE-1/2/REGAIN	Galcanezumab 120 mg	Baseline	63	-							
		Monat3/6		-	-	8,77		[2,80; 14,74]	0,004	0,44	[0,14; 0,75]
	BSC (Placebo)	Baseline	125	-							
		Monat3/6		-	-	-	-	-	-	-	-
Verhinderung der Rollenfunktion											
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	Baseline	258 (100,0)	50,2 (21,6)							
		W12	258 (100,0)	75,6 (20,6)	23,1 (1,73)	11,3	1,66	[8,01; 14,5]	< 0,0001	0,6	[0,42; 0,76]
		Baseline	277 (100,0)	51,0 (21,5)							

	MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert										
						Intervention vs. BSC (Placebo)					
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeit-punkt**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95 %-KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95 %-KI**
	Eptinezumab 300 mg	W12	276 (99,6)	78,4 (20,4)	25,4 (1,67)	13,6	1,63	[10,4; 16,8]	< 0,0001	0,7	[0,54; 0,88]
	BSC (Placebo)	Baseline	277 (100,0)	50,4 (22,0)							
		W12	277 (100,0)	64,5 (22,4)	11,8 (1,72)	-	-	-	-	-	-
EVOLVE-1/2/REGAIN	Galcanezumab 120 mg	Baseline	63	-							
		Monat3/6		-	-	6,69		[0,96; 12,42]	0,022	0,35	[0,05; 0,66]
	BSC (Placebo)	Baseline	125	-							
		Monat3/6		-	-	-	-	-	-	-	-
Emotionale Funktion											
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	Baseline	258 (100,0)	50,1 (24,5)							
		W12	258 (100,0)	74,2 (24,6)	21,2 (1,95)	11,3	1,87	[7,63; 15,0]	< 0,0001	0,5	[0,35; 0,69]
	Eptinezumab 300 mg	Baseline	277 (100,0)	48,6 (23,8)							
		W12	276 (99,6)	76,1 (22,4)	23,7 (1,88)	13,8	1,83	[10,2; 17,4]	< 0,0001	0,6	[0,47; 0,81]
	BSC (Placebo)	Baseline	277 (100,0)	48,6 (26,7)							
		W12	277 (100,0)	62,3 (26,5)	9,86 (1,93)	-	-	-	-	-	-
EVOLVE-1/2/REGAIN	Galcanezumab 120 mg	Baseline	63	-							
		Monat3/6		-	-	8,21		[1,18; 15,24]	0,022	0,35	[0,05; 0,66]
	BSC (Placebo)	Baseline	125	-							
		Monat3/6		-	-	-	-	-	-	-	-

MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert											
					Intervention vs. BSC (Placebo)						
Studie	**Behandlungs-gruppe**	**Zeit-punkt**	**N (%)**	**Mittelwert (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Differenz**	**SE**	**95 %-KI**	**p-Wert**	**Hedges' g**	**95 %-KI**
DELIVER:											
Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltete die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztage zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Baseline MSQ-Wert der jeweiligen Subskala als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.											
EVOLVE-1/2/REGAIN:											
Ergebnisse der vom IQWiG durchgeführten Meta-Analyse [65], Meta-Analyse basierend auf den Ergebnissen zum Studienende der Einzelstudien. Werte zum Studienbeginn und nach 12 Wochen für die einzelnen Studien, sind in Abschnitt 2.1.2 angegeben.											
BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); W12: Woche 12; W24: Woche 24											

Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab 120 mg

	Eptinezumab vs. BSC	**Galcanezumab vs. BSC**	**Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab 120 mg**	
Studie	**DELIVER**	**EVOLVE/REGAIN**	**Effektschätzer**	
Endpunkt	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwert-differenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
AMNOG Population b				
MSQ Einschränkung der Rollenfunktion	11,3 [7,87; 14,8]	8,77 [2,8; 14,74]	2,53 [-4,37; 9,43] 0,4725	0,1 [-0,17; 0,38]
MSQ Verhinderung der Rollenfunktion	11,3 [8,01; 14,5]	6,69 [0,96; 12,42]	4,61 [-1,98; 11,2] 0,1700	0,19 [-0,08; 0,47]
MSQ Emotionale Funktion	11,3 [7,63; 15]	8,21 [1,18; 15,24]	3,09 [-4,85; 11,03] 0,4455	0,11 [-0,17; 0,38]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab 120 mg

	Eptinezumab vs. BSC	**Galcanezumab vs. BSC**	**Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab 120 mg**	
Studie	**DELIVER**	**EVOLVE/REGAIN**	**Effektschätzer**	
Endpunkt	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwertdifferenz [95 % KI]**	**Mittelwert differenz [95 % KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 % KI]**
AMNOG Population b				
MSQ Einschränkung der Rollenfunktion	15,1 [11,7; 18,5]	8,77 [2,8; 14,74]	6,33 [-0,54; 13,2] 0,0709	0,25 [-0,02; 0,53]
MSQ Verhinderung der Rollenfunktion	13,6 [10,4; 16,8]	6,69 [0,96; 12,42]	6,91 [0,35; 13,47] **0,0391**	0,29 [0,01; 0,56]
MSQ Emotionale Funktion	13,8 [10,2; 17,4]	8,21 [1,18; 15,24]	5,59 [-2,31; 13,49] 0,1654	0,19 [-0,08; 0,47]

[a]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

3.10 Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 3-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, unerwünschte Ereignisse

Anzahl Studien	Studie	Eptinezumab	Erenumab	BSC (Placebo)
1	DELIVER	●		●
1	LIBERTY		●	●

Unerwünschte Ereignisse wurden auch in den Galcanezumab-Studien erhoben, im Beschluss des G-BA sind jedoch keine Effektschätzer dargestellt, weil insgesamt sehr wenige Ereignisse beobachtet wurden. Es wurde kein Effektschätzer berechnet und die Ergebnisse sind nicht in die Berechnung des indirekten Vergleiches eingeflossen, sie sind jedoch im vorliegenden Abschnitt in Tabelle 3-80 deskriptiv dargestellt, um eine qualitative Einschätzung zu ermöglichen.

Netzwerkstruktur des indirekten Vergleiches

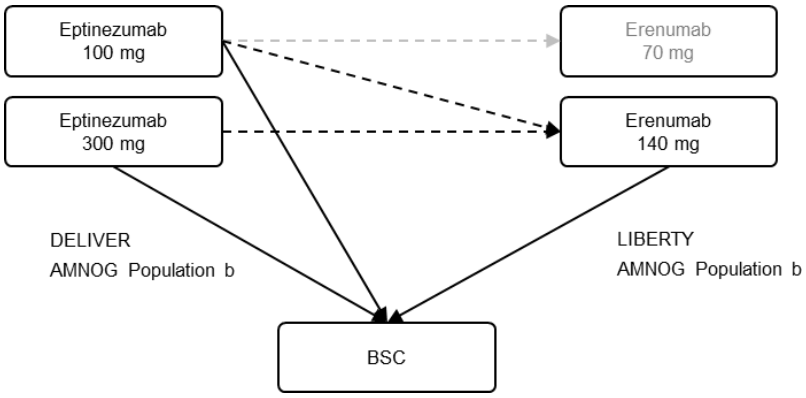


Abbildung 14: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Eptinezumab (100 mg und 300 mg) vs. Erenumab 140 mg (für 70 mg Erenumab sind keine Daten vorhanden)

Operationalisierung des Endpunkts

Tabelle 3-72: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DELIVER	Für die Kodierung der unerwünschten Ereignisse wird MedDRA in Version 23.0 oder höher verwendet. Folgende Gesamtraten unerwünschter Ereignisse werden für die Nutzenbewertung von Eptinezumab herangezogen: • Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad (ergänzend dargestellt) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

	• Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten *Unerwünschte Ereignisse* Ein unerwünschte Ereignis ist jedes ungünstige Ereignis, das während der Studie bei einem Patienten auftritt. Die Klassifizierung als unerwünschtes Ereignis bedeutet nicht, dass ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wird. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das unabhängig von der Dosis • zum Tode führt, • lebensbedrohlich ist (dies bedeutet, dass der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr war und bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es in einer schwereren Form aufgetreten wäre), • eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht, • zu bleibenden oder signifikanten Schäden / Behinderungen führt, • eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt, oder • ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellt (dies bezieht sich auf ein Ereignis, dass zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder Tod oder Hospitalisierung zur Folge hat, aber eine Gefahr für den Patienten darstellt oder eine Intervention erforderlich macht, um ein Ereignis der oben genannten schwerwiegenden Ereignisse zu verhindern).
LIBERTY	Die Untersuchungen zur Sicherheit beinhalteten die Erfassung aller unerwünschten Ereignisse (UE). Das Auftreten von UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE wurden mit MedDRA kodiert. UE wurden auf Basis des SAF analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen. Folgende UE wurden zu Monat 3 analysiert und berichtet: • Inzidenz unerwünschter Ereignisse • Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle (High Level Term) • Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach primärer SOC und PT Die Untersuchungen zur Sicherheit beinhalteten die Erfassung aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von SUE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten SUE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. SUE wurden mit MedDRA kodiert. SUE wurden auf Basis des SAF analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen. Folgende SUE wurden zu Monat 3 analysiert und berichtet: • Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Die Untersuchungen zur Sicherheit beinhalteten die Erfassung aller unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Das Auftreten von UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Prüfarzt erfragt. Zudem konnten UE auch jederzeit von den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden mit MedDRA kodiert. UE, die zum Abbruch der

	Studienmedikation führten, wurden auf Basis des SAF analysiert. Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden wie folgt zu Monat 3 analysiert und berichtet: • Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Tabelle 3-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ 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>
DELIVER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LIBERTY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründung für die Einschätzung

Bei den Studien DELIVER und LIBERTY handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 3-74: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt) aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b

Unerwünschte Ereignisse (UE, Gesamtrate)							
				Intervention vs. BSC (Placebo)			
Studie	**Behandlungs-arm**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
AMNOG Population b							
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	284	115 (40,5)	1,1 [0,8; 1,5]	1,0 [0,8; 1,3]	1,5 [-6,6; 9,5]	0,7203
	Eptinezumab 300 mg	286	115 (40,2)	1,1 [0,8; 1,5]	1,0 [0,8; 1,3]	1,2 [-6,8; 9,2]	0,7719

Unerwünschte Ereignisse (UE, Gesamtrate)							
				Intervention vs. BSC (Placebo)			
Studie	**Behandlungs-arm**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
	BSC (Placebo)	287	112 (39,0)	-	-	-	-
LIBERTY	Erenumab 140 mg	86	52 (60,47)	1,08 [0,60; 1,93]	1,03 [0,81; 1,30]	0,02 [-0,12; 0,16]	0,800
	BSC (Placebo)	104	61 (58,65)	-	-	-	-

DELIVER:

Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) adjustiert.

LIBERTY (Angaben aus [3]:

Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test

BSC: *Best Supportive Care*; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko

Tabelle 3-75: Ergebnisse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE, Gesamtrate)							
				Intervention vs. BSC (Placebo)			
Studie	**Behandlungs-arm**	**N**	**Responder n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
AMNOG Population b							
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	284	4 (1,4)	1,0 [0,3; 4,1]	1,0 [0,3; 4,0]	0,0 [-1,9; 1,9]	0,9871
	Eptinezumab 300 mg	286	7 (2,4)	1,8 [0,5; 6,1]	1,8 [0,5; 5,9]	1,1 [-1,2; 3,3]	0,3592
	BSC (Placebo)	287	4 (1,4)	-	-	-	-,
LIBERTY	Erenumab 140 mg	86	2 (2,33)	2,45 [0,22; 27,52]	2,42 [0,22; 26,22]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,468
	BSC (Placebo)	104	1 (0,96)	-	-	-	-,

DELIVER:

Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) adjustiert.

LIBERTY (Angaben aus [3]):

Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test

BSC: *Best Supportive Care*; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko

Tabelle 3-76: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, LIBERTY), AMNOG Population b

Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Gesamtrate)							
				Eptinezumab vs. BSC (Placebo)			
Studie	**Behandlungs-arm**	**N**	**Responder n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
AMNOG Population b							
DELIVER	Eptinezumab 100 mg	284	0 (0,0)	1,01 [0,06; 16,3]	1,01 [0,06; 16,1]	0,002 [-0,68; 0,69]	0,9936
	Eptinezumab 300 mg	286	6 (2,1)	7,18 [0,88; 58,7]	7,02 [0,87; 56,7]	2,1 [0,30; 3,88]	0,0325
	BSC (Placebo)	287	0 (0,0)	-	-	-	-
LIBERTY	Erenumab 140 mg	86	0 (0,0)	-	0,24 [0,01; 4,96]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,357
	BSC (Placebo)	104	2 (1,92)	-	-	-	-

Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Gesamtrate)							
				Eptinezumab vs. BSC (Placebo)			
Studie	**Behandlungs-arm**	**N**	**Responder n (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI]**	**p-Wert**
DELIVER: Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) adjustiert. Für OR, RR und RD wurde jede Vierfeldertafel, die eine Nullzelle enthält durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle adjustiert. Für das RD wurde die Adjustierung auf Ebene der Vergleiche durchgeführt, d. h., wenn der Vergleich von 100 mg Eptinezumab eine Nullzelle enthielt, nicht aber der Vergleich von 300 mg vs. BSC (Placebo), so wurde nur ersterer entsprechend angepasst. Für die Berechnung der OR, RR und p-Werte wurde die Adjustierung auf Vergleich je Stratum-Level vorgenommen, d. h. nur Strata mit Nullzellen wurden adjustiert. LIBERTY (Angaben aus [3]: Statistischer Schätzer für OR: unadjustiertes OR Statistischer Test für OR: Pearson Chi-Quadrat-Test BSC: *Best Supportive Care*; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko							

Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg

Tabelle 3-77: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse (DELIVER, LIBERTY), 100 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg**			
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
Unerwünschte Ereignisse	1 [0,8; 1,3]	1,03 [0,81; 1,3]	0,97 [0,69; 1,36]	1,02 [0,52; 1,98]	0 [-0,17; 0,16]	0,8643
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1 [0,3; 4]	2,42 [0,22; 26,22]	0,41 [0,03; 6,26]	0,41 [0,03; 6,36]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,5240
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	1,01 [0,06; 16,09]	0,24 [0,01; 4,96]	4,21 [0,07; 268,69]	n.v.	n.v.	0,4976
[a]p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers Die Studien- und Beobachtungsdauer, in der die unerwünschten Ereignisse beobachtet wurden, beträgt 24 Wochen für die Studie DELIVER und 3 Monate für die Studie LIBERTY.						

Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg

Tabelle 3-78: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**			
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
AMNOG Population b						
Unerwünschte Ereignisse	1,0 [0,8; 1,3]	1,03 [0,81; 1,3]	0,97 [0,69; 1,36]	1,02 [0,52; 1,98]	-0,01 [-0,17; 0,15]	0,8643
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1,8 [0,5; 5,9]	2,42 [0,22; 26,22]	0,74 [0,05; 10,96]	0,73 [0,05; 11,14]	0 [-0,04; 0,04]	0,8293
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	7,02 [0,87; 56,68]	0,24 [0,01; 4,96]	29,24 [0,69; 1232,15]	n.v.	0,04 [0,01; 0,08]	0,077

[a]p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Studien- und Beobachtungsdauer, in der die unerwünschten Ereignisse beobachtet wurden, beträgt 24 Wochen für die Studie DELIVER und 3 Monate für die Studie LIBERTY.

Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg, EM-Subpopulation

Tabelle 3-79: Sensitivitätsanalyse Ergebnisse des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse (DELIVER, LIBERTY), 300 mg Eptinezumab, AMNOG Population b, EM-Subpopulation

	Eptinezumab vs. BSC (Placebo)	**Erenumab vs. BSC (Placebo)**	**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**			
Studie	**DELIVER**	**LIBERTY**	**Indirekter Vergleich**			
Endpunkt	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RD [95 % KI]**	**p-Wert[a]**
AMNOG Population b, EM-Patienten						
Unerwünschte Ereignisse	1,0 [0,8; 1,4]	1,03 [0,81; 1,3]	0,97 [0,67; 1,4]	1,02 [0,49; 2,12]	0,0 [-0,18; 0,17]	0,8744

Kommentar zu unerwünschten Ereignissen in den Galcanezumab-Studien

Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus den Galcanezumab-Studien wurden nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen, da im G-BA-Beschluss zu Galcanezumab keine Ergebnisse einer Metaanalyse angegeben sind. Grund für den Verzicht war die niedrige Rate an unerwünschten Ereignissen und kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo. Die Beobachtungen für 100 mg Placebo entsprechen den Beobachtungen für Galcanezumab, auch hier sind die Ereignisraten niedrig, so dass auch in einem Vergleich der beiden Interventionen kein relevanter Unterschied erwartet würde.

Tabelle 3-80: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen; DELIVER (100 mg Eptinezumab, Woche 1 – 12, AMNOG Population b) vs. Galcanezumab-Beschluss (Metaanalyse, AMNOG Population b) vs. CONQUER (Studienpopulation)

	DELIVER			**EVOLVE-1**		**EVOLVE-2**		**REGAIN**		**CONQUER**	
	Eptine-zumab 100 mg	**Eptine-zumab 300 mg**	**BSC (Placebo)**	**Galcane-zumab 120 mg**	**BSC (Placebo)**	**Galcane-zumab 120 mg**	**BSC (Placebo)**	**Galcane-zumab 120 mg**	**BSC (Placebo)**	**Galcane-zumab 120 mg**	**BSC (Placebo)**
	284	**286**	**287**	**7**	**10**	**27**	**28**	**36**	**110**	**232**	**230**
Patienten mit Ereignis in Woche 1 – 24 (DELIVER, EVOLVE-1/2) bzw. 1 – 12 (REGAIN, CONQUER)											
UE	115 (40,5)	115 (40,2)	112 (39,0)	6 (85,7)	7 (70,0)	23 (85,2)	21 (75,0)	25 (69,4)	58 (52,7)	119 (51)	122 (53)
SUE	4 (1,4)	7 (2,4)	4 (1,4)	0	0	0	1 (3,6)	1 (2,8)	0	2 (1)	2 (1)
Abbruch wegen UE	0	6 (2,1)	0	0	0	0	0	0	1 (0,9)	1 (< 1%)	0

4 Zusammenfassung

Für die frühen Nutzenbewertung von Eptinezumab in Patientenpopulation b, Fragestellung b1 wurde Fremanezumab als Komparator gewählt. In dem durchgeführten indirekten Vergleich wurde ein signifikanter Vorteil von 100 mg Eptinezumab gegenüber Fremanezumab in der MSQ-Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“ beobachtet. Diesem positiven Effekt stehen keine negativen Effekte zuungunsten Eptinezumab entgegen. Somit wird für den Vergleich von Eptinezumab vs. Fremanezumab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Ein Vergleich mit Erenumab oder Galcanezumab wäre entsprechend § 6 Abs. 2a der AM-NutzenV auch möglich gewesen (Festlegung des G-BA: „Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab“), die Aussagekraft dieser Vergleiche ist jedoch niedriger als die Aussagekraft der Vergleiche mit Fremanezumab als Komparator. Die Ergebnisse der Vergleiche von Eptinezumab vs. Erenumab respektive Galcanezumab stehen dem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab nicht entgegen. Die einzelnen Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-3 zusammenfassend dargestellt.

Eptinezumab 100 mg und Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg; Patientenpopulation b

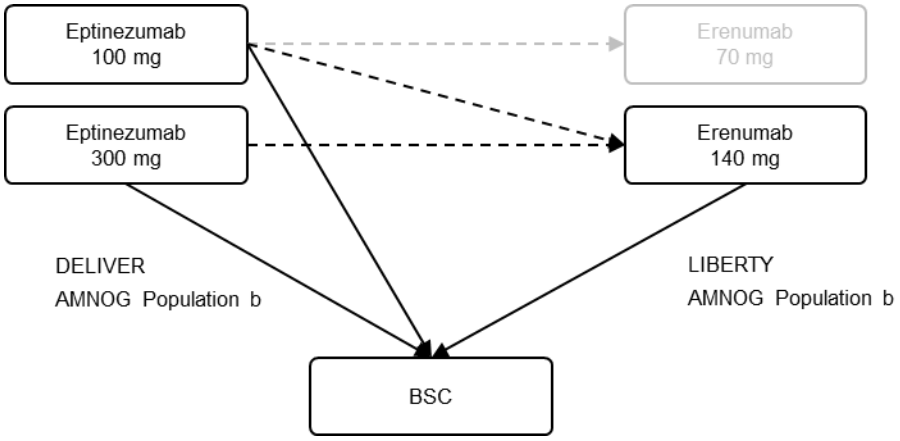


Tabelle 4-1: Eptinezumab v. Erenumab, AMNOG Population b (DELIVER, 12 Wochen, vs. LIBERTY)

	Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg		**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Endpunkt	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges‘ g (kontinuierliche Endpunkte)**	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges‘ g (kontinuierliche Endpunkte)**
AMNOG Population b				
Mortalität				
Gesamtmortalität	-	-	-	-

	Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg		**Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg**	
Endpunkt	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)**	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)**
Morbidität				
Migränetage/Monat; Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -1,29 [-2,73; 0,15] p = 0,0784	-0,22 [-0,46; 0,03]	MD = -1,69 [-3,1; -0,28] **p = 0,0189**	-0,29 [-0,53; -0,05]
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 %	RR = 1,45 [0,74; 2,84] P = 0,2741	-	RR = 1,66 [0,85; 3,24] p = 0,1354	-
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 %	RR = 2,62 [0,65; 10,59] p = 0,1777	-	RR = 3,01 [0,75; 12,13] p = 0,1219	-
Migräneattacken/Monat; Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -1,06 [-1,83; -0,29] **p = 0,0073**	-0,33 [-0,57; -0,09]	MD = -1,26 [-2,03; -0,49] **p = 0,0014**	-0,39 [-0,63; -0,15]
Tage mit akuter Migränemedikation/ Monat	MD = -1,09 [-2,1; -0,08] **p = 0,0340**	-0,26 [-0,5; -0,02]	MD = -1,49 [-2,53; -0,45] **p = 0,0050**	-0,34 [-0,59; -0,1]
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 3,85 [-2,46; 10,16] p = 0,2320	0,15 [-0,1; 0,39]	MD = 5,95 [-0,34; 12,24] p = 0,0638	0,23 [-0,01; 0,47]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -0,2 [-2,31; 1,91] p = 0,8526	-0,02 [-0,27; 0,22]	MD = -1,9 [-4,04; 0,24] p = 0,0818	-0,21 [-0,46; 0,03]
HIT-6, Responder ≥ 5 Punkte	RR = 0,79 [0,52; 1,2] p = 0,2783	-	RR = 0,81 [0,53; 1,22] p = 0,3057	-
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR = 0,97 [0,69; 1,36] p = 0,8643	-	RR = 0,97 [0,69; 1,36] p = 0,8643	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 0,41 [0,03; 6,26] p = 0,5240	-	RR = 0,74 [0,05; 10,96] p = 0,8293	-
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 4,21[0,07; 268,69] p = 0,4976	-	RR = 29,24 [0,69; 1232,15] p = 0,0770	-

EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Lebensqualitätsmessinstruments der EuroQoL-Gruppe; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire; n. b.: nicht berechnet

p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b" für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

	Eptinezumab 100 mg vs. Erenumab 140 mg		Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg	
Endpunkt	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges‘ g (kontinuierliche Endpunkte)**	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges‘ g (kontinuierliche Endpunkte)**
Signifikante p-Werte sind **fett** hervorgehoben.				

Sensitivitätsanalyse: Eptinezumab 300 mg vs. Erenumab 140 mg, Patientenpopulation b, Patienten mit episodischer Migräne (EM)

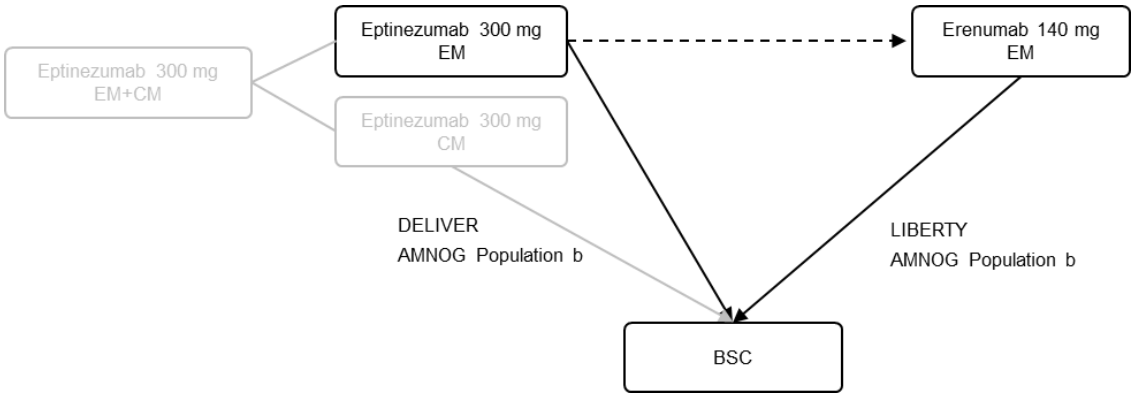


Tabelle 4-2: Eptinezumab 300 mg v. Erenumab 140 mg, AMNOG Population b, EM-Patienten (DELIVER, 12 Wochen, vs. LIBERTY)

	Eptinezumab 300 mg (EM-Patienten) vs. Erenumab 140 mg	
Endpunkt	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges‘ g (kontinuierliche Endpunkte)**
AMNOG Population b		
Mortalität		
Gesamtmortalität	-	-
Morbidität		
Migränetage/Monat; Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -1,49 [-2,93; -0,05] **p = 0,0420**	-0,27 [-0,54; -0,01]
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 %	RR = 2,24 [1,07; 4,71] **p = 0,0327**	-
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 %	RR = 3,16 [0,7; 14,32] p = 0,1352	-
Migräneattacken/Monat; Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -1,36 [-2,13; -0,59] **p = 0,0006**	-0,46 [-0,73; -0,19]

	Eptinezumab 300 mg (EM-Patienten) vs. Erenumab 140 mg	
Endpunkt	**Effektschätzer [95 % KI]** **p- Wert**	**Hedges‘ g (kontinuierliche Endpunkte)**
Tage mit akuter Migränemedikation/Monat	RR = -1,19 [-2,23; -0,15] **p = 0,0250**	-0,3 [-0,57; -0,04]
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = 2,45 [-4,14; 9,04] p = 0,4664	0,1 [-0,17; 0,36]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	MD = -3,2 [-5,6; -0,8] **p = 0,0091**	-0,35 [-0,62; -0,08]
HIT-6, Responder ≥ 5 Punkte	RR = 0,86 [0,56; 1,33] p = 0,5068	-
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR = 0,97 [0,67; 1,4] p = 0,8744	-
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Lebensqualitätsmessinstruments der EuroQoL-Gruppe; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire; n. b.: nicht berechnet p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat. Signifikante p-Werte sind **fett** hervorgehoben.		

Eptinezumab vs. Galcanezumab - Ergebnisübersicht

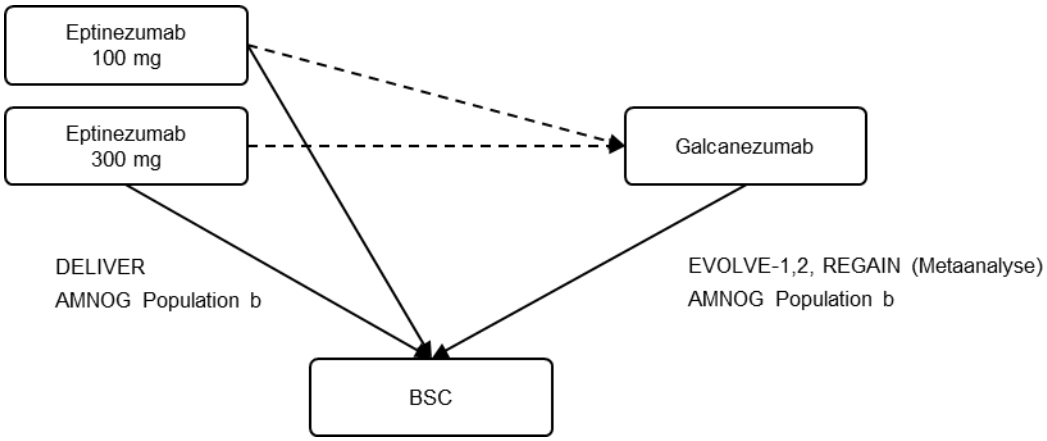


Tabelle 4-3: Eptinezumab v. Galcanezumab, AMNOG Population b (DELIVER, 12 Wochen, vs. EVOLVE-1/2/REGAIN)

		Eptinezumab 100 mg vs. Galcanezumab 120 mg		Eptinezumab 300 mg vs. Galcanezumab 120 mg	
Endpunkt		**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)**	**Effektschätzer [95 % KI] p- Wert**	**Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte)**
AMNOG Population b					
Mortalität					
Gesamtmortalität		-	-	-	-
Morbidität					
Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 %		RR = 0,78 [0,52; 1,15] p = 0,2065	-	RR = 0,89 [0,6; 1,31] p = 0,5489	-
Kopfschmerztage pro Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert		MD = 1,07 [-0,54; 2,68] p = 0,1928	0,17 [-0,09; 0,44]	MD = 0,77 [-0,82; 2,36] p = 0,3418	0,13 [-0,14; 0,39]
Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um ≥ 50 %		RR = 0,87 [0,58; 1,3] p = 0,4862	-	RR = 0,99 [0,66; 1,48] p = 0,9569	-
Veränderung des Migränezustandes unter Therapie (PGI-I) oder PGIC		MD = -0,16 [-0,5; 0,18] p = 0,3501	-0,13 [-0,39; 0,14]	MD = -0,26 [-0,6; 0,08] p = 0,1289	-0,2 [-0,47; 0,06]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
MSQ	Einschränkung der Rollenfunktion	MD = 2,53 [-4,37; 9,43] p = 0,4725	0,1 [-0,17; 0,38]	MD = 6,33 [-0,54; 13,2] p = 0,0709	0,25 [-0,02; 0,53]
	Verhinderung der Rollenfunktion	MD = 4,61[-1,98; 11,2] p = 0,1700	0,19 [-0,08; 0,47]	MD = 6,91 [0,35; 13,47] p = **0,0391**	0,29 [0,01; 0,56]
	Emotionale Funktion	MD = 3,09 [-4,85; 11,03] p = 0,4455	0,11 [-0,17; 0,38]	MD = 5,59 [-2,31; 13,49] p = 0,1654	0,19 [-0,08; 0,47]

KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGI-I: Patient Global Impression – Improvement; n. b.: nicht berechnet

p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG-Population b" für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat.

Signifikante p-Werte sind **fett** hervorgehoben.

5 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. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. (2020): Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. The Lancet Neurology; 19(10):814-25.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf.
3. Novartis Pharma GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Erenumab (Aimovig®); Modul 4A. [Zugriff: 22.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4667/2021_04_28_Modul4A_Erenumab.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM -RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_BAnz.pdf.
5. Tepper SJ, Ailani J, Ford JH, Nichols RM, Li LQ, Kemmer P, et al. (2022): Effects of Galcanezumab on Health-Related Quality of Life and Disability in Patients with Previous Failure of 2-4 Migraine Preventive Medication Categories: Results from a Phase IIIb Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial (CONQUER). Clin Drug Investig; 42(3):263-75.
6. Novartis Pharma (2018): Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 05.04.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
7. Lilly Deutschland GmbH (2018): Emgality®; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 29.07.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
8. Novartis Pharmaceuticals (2017): CAMG334A2301|2016-002211-18 - A Study Evaluating the Effectiveness of AMG 334 Injection in Preventing Migraines in Adults Having Failed Other Therapies (NCT03096834). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096834
9. Novartis Pharma Services Ag (2016): CAMG334A2301 - A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY) (2016-002211-18). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002211-18
10. Novartis Pharma Services Ag (2016): CAMG334A2301 - LIBERTY, ICTRP, EUCTR; A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and

safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY) (EUCTR2016-002211-18-CZ). Stand des Eintrags: 8 March 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002211-18

11. Novartis Pharmaceuticals (2017): 2016-002211-18;CAMG334A2301 - LIBERTY, ICTRP, CTgov; A 12-week Double-blind, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous AMG 334 Against Placebo in Adult Episodic Migraine Patients Who Have Failed Prophylactic Migraine Treatments (NCT03096834). Stand des Eintrags: 13 December 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03096834
12. Ferrari MD, Reuter U, Goadsby PJ, Paiva da Silva Lima G, Mondal S, Wen S, et al. (2022): Two-year efficacy and safety of erenumab in participants with episodic migraine and 2-4 prior preventive treatment failures: results from the LIBERTY study. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 93(3):254-62.
13. Goadsby PJ, Reuter U, Lanteri-Minet M, Paiva da Silva Lima G, Hours-Zesiger P, Fernandes C, et al. (2021): Long-Term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. Neurology; 96(22):e2724-35.
14. Lanteri-Minet M, Goadsby PJ, Reuter U, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. (2021): Effect of erenumab on functional outcomes in patients with episodic migraine in whom 2-4 preventives were not useful: results from the LIBERTY study. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 92(5):466-72.
15. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. (2018): Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet; 392(10161):2280-7.
16. Eli Lilly (2015): 15767|I5Q-MC-CGAG - Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-1 Study (NCT02614183). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614183
17. Eli Lilly (2015): I5Q-MC-CGAG;15767 - EVOLVE-1, ICTRP, CTgov; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Migraine - the EVOLVE-1 Study (NCT02614183). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614183
18. Ailani J, Andrews JS, Rettiganti M, Nicholson RA (2020): Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine (EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN trials). The journal of headache and pain; 21(1):123.
19. Ailani J, Pearlman E, Zhang Q, Nagy AJ, Schuh K, Aurora SK (2020): Positive response to galcanezumab following treatment failure to onabotulinumtoxinA in patients with migraine: post hoc analyses of three randomized double-blind studies. Eur J Neurol; 27(3):542-9.
20. Ament M, Day K, Stauffer VL, Skljarevski V, Rettiganti M, Pearlman E, et al. (2021): Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine. The journal of headache and pain; 22(1):6.
21. Bangs ME, Kudrow D, Wang S, Oakes TM, Terwindt GM, Magis D, et al. (2020): Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies. BMC Neurol; 20(1):25.

22. Detke HC, Millen BA, Zhang Q, Samaan K, Ailani J, Dodick DW, et al. (2020): Rapid Onset of Effect of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Analysis of the EVOLVE Studies. Headache; 60(2):348-59.
23. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, Ruff DD, Stauffer VL, Jedynak J, et al. (2021): Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. Cephalalgia : an international journal of headache; 41(3):340-52.
24. Ford JH, Ayer DW, Zhang Q, Carter JN, Leroux E, Skljarevski V, et al. (2019): Two randomized migraine studies of galcanezumab: Effects on patient functioning and disability. Neurology; 93(5):e508-e17.
25. Ford JH, Kurth T, Starling AJ, Ayer DW, Wietecha LA, Port MD, et al. (2020): Migraine Headache Day Response Rates and the Implications to Patient Functioning: An Evaluation of 3 Randomized Phase 3 Clinical Trials of Galcanezumab in Patients With Migraine. Headache; 60(10):2304-19.
26. Förderreuther S, Zhang Q, Stauffer VL, Aurora SK, Láinez MJA (2018): Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. The journal of headache and pain; 19(1):121.
27. Jedynak J, Eross E, Gendolla A, Rettiganti M, Stauffer VL (2021): Shift from high-frequency to low-frequency episodic migraine in patients treated with Galcanezumab: results from two global randomized clinical trials. The journal of headache and pain; 22(1):48.
28. Pozo-Rosich P, Samaan KH, Schwedt TJ, Nicholson RA, Rettiganti M, Pearlman EM (2021): Galcanezumab Provides Consistent Efficacy Throughout the Dosing Interval Among Patients with Episodic and Chronic Migraine: A Post Hoc Analysis. Adv Ther; 38(6):3154-65.
29. Rosen N, Pearlman E, Ruff D, Day K, Jim Nagy A (2018): 100% Response Rate to Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: A Post Hoc Analysis of the Results From Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. Headache; 58(9):1347-57.
30. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, Stauffer VL, Govindan S, Aurora SK, et al. (2020): Efficacy of galcanezumab in patients with episodic migraine and a history of preventive treatment failure: results from two global randomized clinical trials. Eur J Neurol; 27(4):609-18.
31. Silberstein SD, Stauffer VL, Day KA, Lipsius S, Wilson MC (2019): Galcanezumab in episodic migraine: subgroup analyses of efficacy by high versus low frequency of migraine headaches in phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2). The journal of headache and pain; 20(1):75.
32. Smitherman TA, Tietjen GE, Schuh K, Skljarevski V, Lipsius S, D'Souza DN, et al. (2020): Efficacy of Galcanezumab for Migraine Prevention in Patients With a Medical History of Anxiety and/or Depression: A Post Hoc Analysis of the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled REGAIN, and Pooled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. Headache; 60(10):2202-19.
33. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR (2018): Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol; 75(9):1080-8.

34. Stauffer VL, Turner I, Kemmer P, Kielbasa W, Day K, Port M, et al. (2020): Effect of age on pharmacokinetics, efficacy, and safety of galcanezumab treatment in adult patients with migraine: results from six phase 2 and phase 3 randomized clinical trials. The journal of headache and pain; 21(1):79.
35. Stauffer VL, Wang S, Bonner J, Kim B, Bhandari R, Day KA, et al. (2020): Evaluation of injection-site-related adverse events with galcanezumab: a post hoc analysis of phase 3 studies in participants with migraine. BMC Neurol; 20(1):194.
36. Stauffer VL, Wang S, Voulgaropoulos M, Skljarevski V, Kovacik A, Aurora SK (2019): Effect of Galcanezumab Following Treatment Cessation in Patients With Migraine: Results From 2 Randomized Phase 3 Trials. Headache; 59(6):834-47.
37. Eli Lilly (2015): 15768|I5Q-MC-CGAH|2015-001882-17 - Evaluation of Efficay & Safety of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-2 Study (NCT02614196). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614196
38. Eli Lilly (2016): I5Q-MC-CGAH - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study (2015-001882-17). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001882-17
39. Eli Lilly (2015): I5Q-MC-CGAH;2015-001882-17;15768 - EVOLVE-2, ICTRP, CTgov; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study (NCT02614196). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614196
40. Eli Lilly (2016): I5Q-MC-CGAH;2015-001882-17-NL - EVOLVE-2, ICTRP, EUCTR; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study - EVOLVE-2 (EUCTR2015-001882-17-CZ). Stand des Eintrags: 28 February 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001882-17
41. Yang CP, Lee CF, Dell'Agnello G, Hundemer HP, Lipsius S, Wang SJ (2020): Safety and efficacy of galcanezumab in Taiwanese patients: a post-hoc analysis of phase 3 studies in episodic and chronic migraine. Curr Med Res Opin; 36(10):1653-66.
42. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY (2018): Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia : an international journal of headache; 38(8):1442-54.
43. Eli Lilly (2015): 15769|I5Q-MC-CGAI|2015-001883-21 - Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Chronic Migraine (NCT02614261). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614261
44. Eli Lilly (2016): I5Q-MC-CGAI - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine - the REGAIN Study (2015-001883-21). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001883-21
45. Eli Lilly (2015): I5Q-MC-CGAI - REGAIN, ICTRP, EUCTR; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled
 Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine - the REGAIN Study - REGAIN (EUCTR2015-001883-21). Stand des Eintrags: 8 October 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001883-21

46. Eli Lilly (2015): I5Q-MC-CGAI;2015-001883-21;15769 - REGAIN, ICTRP, CTgov; A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Chronic Migraine - the REGAIN Study (NCT02614261). Stand des Eintrags: 24 August 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614261
47. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK (2018): Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology; 91(24):e2211-e21.
48. Ford J, Tassorelli C, Leroux E, Wang S, Ayer D, Nichols R, et al. (2021): Changes in patient functioning and disability: results from a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab for chronic migraine prevention (REGAIN). Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation; 30(1):105-15.
49. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, Sexson M, Govindan S, Pearlman EM, et al. (2019): Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. Cephalalgia : an international journal of headache; 39(8):931-44.
50. Eli Lilly (2018): 16670|I5Q-MC-CGAW|2018-000600-42 - A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Adults With Treatment-Resistant Migraine (NCT03559257). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559257
51. Eli Lilly (2018): I5Q-MC-CGAW - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adults with Treatment-Resistant Migraine - The CONQUER Study (2018-000600-42). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000600-42
52. Eli Lilly (2018): I5Q-MC-CGAW;2018-000600-42;16670 - CONQUER, ICTRP, CTgov; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adults With Treatment-Resistant Migraine - the CONQUER Study (NCT03559257). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559257
53. Eli Lilly (2018): I5Q-MC-CGAW;2018-000600-42-FR - CONQUER, ICTRP, EUCTR; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adults with Treatment-Resistant Migraine - The CONQUER Study - I5Q-MC-CGAW (EUCTR2018-000600-42-DE). Stand des Eintrags: 28 February 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000600-42
54. Ambrosini A, Estemalik E, Pascual J, Rettiganti M, Stroud C, Day K, et al. (2022): Changes in acute headache medication use and health care resource utilization: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab in adults with treatment-resistant migraine (CONQUER). J Manag Care Spec Pharm; 28(6):645-56.
55. Kuruppu DK, Tobin J, Dong Y, Aurora SK, Yunes-Medina L, Green AL (2021): Efficacy of galcanezumab in patients with migraine who did not benefit from commonly prescribed preventive treatments. BMC Neurol; 21(1):175.
56. Okonkwo R, Tockhorn-Heidenreich A, Stroud C, Paget MA, Matharu MS, Tassorelli C (2021): Efficacy of galcanezumab in patients with migraine and history of failure to 3-4 preventive medication categories: subgroup analysis from CONQUER study. The journal of headache and pain; 22(1):113.

57. Schwedt TJ, Kuruppu DK, Dong Y, Standley K, Yunes-Medina L, Pearlman E (2021): Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures. The journal of headache and pain; 22(1):15.
58. Lundbeck (2021): Studienbericht der Studie DELIVER [VERTRAULICH].
59. Lundbeck (2020): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Prevention of Migraine in Patients That Are Not Helped by Previous Preventive Treatments (DELIVER); clinicaltrials.gov. [Zugriff: 30.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04418765?term=eptinezumab+DELIVER&draw=2&rank=1.
60. Lundbeck (2020): Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an extension period to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the prevention of migraine in patients with unsuccessful prior preventive treatments; EU-CTR-Eintrag für DELIVER. [Zugriff: 30.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004497-25/DE.
61. Lundbeck (2020): 18898A - ICTRP, DELIVER, EUCTR ; Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an extension period to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the prevention of migraine in patients with unsuccessful prior preventive treatments (EUCTR2019-004497-25). Stand des Eintrags: 25 August 2020. [Zugriff: 30.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004497-25
62. Lundbeck (2020): 18898A - ICTRP, DELIVER, CTgov; Interventional, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study With an Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Prevention of Migraine in Patients With Unsuccessful Prior Preventive Treatments (NCT04418765). Stand des Eintrags: 28 March 2022. [Zugriff: 30.06.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04418765
63. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Ettrup A, Christoffersen CL, Josiassen MK, et al. (2022): Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. The Lancet; Neurology. 21(7):597-607.
64. Lilly Deutschland GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Galcanezumab (Emgality®), Modul 4A. [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3016/2019-04-01_Modul4A_Galcanezumab.pdf.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 827; Fremanezumab (Migräne) – Addendum zum Auftrag A19-44. [Zugriff: 15.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3191/2019-11-07_Addendum-IQWiG_Fremanezumab_D-460.pdf.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Migräne-Prophylaxe)). [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5066/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669.pdf.

6 Anhänge

A: Suchstrategien – bibliographische Literaturrecherche

B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien (bibliografische Recherche)

D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Studienregisterrecherche)

E: Methodik der eingeschlossenen Studien (CONSORT)

Anhang-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Erenumab

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12.07.2022
Zeitsegment	1974 to 2022 July 08
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	*erenumab/	758
2	erenumab.mp.	1237
3	amg334.mp.	22
4	Aimovig.mp.	112
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	1244
6	random:.tw.	1807060
7	placebo:.mp.	497074
8	double-blind:.tw.	231608
9	6 OR 7 OR 8	2075583
10	5 AND 9	442
11	Limit 10 to „Conference Abstract“	243
12	10 NOT 11	199
13	Limit 12 to 2018 to current	183

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily
Datum der Suche	12.07.2022
Zeitsegment	1946 to July 11, 2022
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	erenumab.mp.	389
2	amg334.mp.	10
3	Aimovig.mp.	31
4	1 OR 2 OR 3	393

5	randomized controlled trial.pt.	572639
6	randomized.mp.	968950
7	placebo.mp.	237408
8	5 OR 6 OR 7	1036507
9	4 AND 8	127
10	Limit 9 to 2018 - current	119

Datenbankname	Cochrane	
Datum der Suche	12.07.2022	
Zeitsegment	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	erenumab	284
2	amg334	13
3	Aimovig	6
4	#1 OR #2 OR #3	288
5	Limit 4 to 2018 - 2022	227
6	„Trials“	227

Galcanezumab

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.07.2022	
Zeitsegment	1974 to 2022 July 12	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	*galcanezumab/	438
2	galcanezumab.mp.	906
3	emgality.mp.	55
4	LY2951742.mp.	78
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	938
6	random:.tw.	1809141
7	placebo:.mp.	497538
8	double-blind:.tw.	231891
9	6 OR 7 OR 8	2077797
10	5 AND 9	410

11	Limit 10 to „Conference Abstract“	202
12	10 NOT 11	208
13	Limit 12 to 2018 to current	192

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13.07.2022
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to July 12, 2022
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	galcanezumab.mp.	272
2	emgality.mp.	14
3	LY2951742.mp.	34
4	1 OR 2 OR 3	285
5	randomized controlled trial.pt.	572899
6	randomized.mp.	969335
7	placebo.mp.	237463
8	5 OR 6 OR 7	1036909
9	4 AND 8	129
10	Limit 9 to 2018 - current	122

Datenbankname	Cochrane
Datum der Suche	13.07.2022
Zeitsegment	-

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	galcanezumab	261
2	LY2951742	66
3	emgality	2
4	#1 OR #2 OR #3	290
5	Limit 4 to 2018 - 2022	223
6	„Trials“	223

Anhang-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Erenumab

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.07.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Erenumab OR Aimovig OR AMG334 [Other Terms]; Migraine [Condition]
Treffer	53

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.07.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Erenumab OR Aimovig OR AMG334
Treffer	20

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	12.07.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Erenumab OR Aimovig OR AMG334
Treffer	71 (127 Einträge)

Galcanezumab

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.07.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Galcanezumab OR Emgality OR LY2951742 [Other Terms]; Migraine [Condition]
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.07.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Galcanezumab OR Emgality OR LY2951742
Treffer	10

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	12.07.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Galcanezumab OR Emgality OR LY2951742
Treffer	45 (97 Einträge)

Anhang C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Erenumab

Tabelle 6-1: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente für Erenumab

#	Studie	Titel/Referenz	Ein-/Ausschlussgrund
1		Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, et al. (2018): Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia; 38(10):1611-21.	A1, keine Auswertung von AMNOG Population b
2	NCT02066415 CAMG334A201 20295	Brandes JL, Diener HC, Dolezil D, Freeman MC, McAllister PJ, Winner P, et al. (2020): The spectrum of response to erenumab in patients with chronic migraine and subgroup analysis of patients achieving >=50%, >=75%, and 100% response. Cephalalgia; 40(1):28-38.	A1, keine Auswertung von AMNOG Population b
3	NCT02456740 STRIVE	Broessner G, Reuter U, Bonner JH, Dodick DW, Hallstrom Y, Picard H, et al. (2020): The Spectrum of Response to Erenumab in Patients With Episodic Migraine and Subgroup Analysis of Patients Achieving >=50%, >=75%, and 100% Response. Headache; 60(9):2026-40.	A1, keine Auswertung von AMNOG Population b
4	NCT02456740 STRIVE	Buse DC, Lipton RB, Hallstrom Y, Reuter U, Tepper SJ, Zhang F, et al. (2018): Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. Cephalalgia; 38(10):1622-31	A1, keine Auswertung von AMNOG Population b
5	-	Cosslett T, Mitchell C (2021): The use of calcitonin gene related peptide monoclonal antibodies in the difficult to treat migraine population. Journal of Neurology; 268(2):734-6.	A7
6	NCT02456740 STRIVE	Diener HC, Ashina M, Ritter S, Paiva Da Silva Lima G, Rasmussen S, Zielman R, et al. (2021): Erenumab prevents the occurrence of migraine attacks and not just migraine days: Post-hoc analyses of a phase III study. Cephalalgia; 2021 Oct;41(11-12):1262-1267	A1, keine Auswertung von AMNOG Population b
7		Goadsby PJ, Paemeleire K, Broessner G, Brandes J, Klatt J, Zhang F, et al. (2019): Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia; 39(7):817-26.	A1, keine Auswertung von AMNOG Population b

#	Studie	Titel/Referenz	Ein-/Ausschlussgrund
8		Hirata K, Sakai F, Takeshima T, Imai N, Matsumori Y, Yoshida R, et al. (2021): Efficacy and safety of erenumab in Japanese migraine patients with prior preventive treatment failure or concomitant preventive treatment: subgroup analyses of a phase 3, randomized trial. J Headache Pain; 22(1):110.	A1, keine Auswertung von AMNOG Population b
9	LIBERTY NCT03096834	Lanteri-Minet M, Goadsby PJ, Reuter U, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. (2021): Effect of erenumab on functional outcomes in patients with episodic migraine in whom 2-4 preventives were not useful: Results from the LIBERTY study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry; 92(5):466-72.	A1, relevante Studie, aber keine Ergebnisse für die relevante Subpopulation dargestellt
10	NCT02066415 CAMG334A201 20295 und NCT02456740 STRIVE	Lipton RB, Dodick DW, Kudrow D, Reuter U, Tenenbaum N, Zhang F, et al. (2021): Reduction in migraine pain intensity in patients treated with erenumab: A post hoc analysis of two pivotal randomized studies. Cephalalgia; 41(14):1458-66.	A1, keine Auswertung von AMNOG Population b
11	NCT02066415 CAMG334A201 20295	Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, Silberstein S, Stewart WF, Nilsen J, et al. (2019): Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. Neurology; 92(19):E2250-E60.	A1, keine Auswertung von AMNOG Population b
12	NCT02066415 CAMG334A201 20295	Lipton RB, Tepper SJ, Silberstein SD, Kudrow D, Ashina M, Reuter U, et al. (2021): Reversion from chronic migraine to episodic migraine following treatment with erenumab: Results of a post-hoc analysis of a randomized, 12-week, double-blind study and a 52-week, open-label extension. Cephalalgia; 41(1):6-16.	A1, keine Auswertung von AMNOG Population b
13	LIBERTY NCT03096834	Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. (2018): Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. The Lancet; 392(10161):2280-7.	A1, passende Studie, aber keine Darstellung von Ergebnissen für die nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation
14	NCT02630459	Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, Hirata K, Lenz R, Wang Y, et al. (2019): A Randomized Phase 2 Study of Erenumab for the Prevention of Episodic Migraine in Japanese Adults. Headache; 59(10):1731-42.	A1, Patienten mit Versagen auf > 2 Vortherapien wurden aus der Studie ausgeschlossen, Analysen liegen nur für die Gesamtpopulation vor
15	NCT02066415 CAMG334A201 20295 und NCT02456740 STRIVE	Schwedt T, Reuter U, Tepper S, Ashina M, Kudrow D, Broessner G, et al. (2018): Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. Journal of Headache and Pain; 19(1)	A1

#	Studie	Titel/Referenz	Ein-/Ausschlussgrund
16	NCT03812224	Takeshima T, Sakai F, Hirata K, Imai N, Matsumori Y, Yoshida R, et al. (2021): Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache; 61(6):927-35.	A1, ca. 25 % der Patienten haben auf ≥ 2 vorherige Migräneprophylaxen nicht angesprochen, eine Angabe zur Art der Medikation und eine gesonderte Auswertung der Patienten liegt nicht vor
17	EMPOwER NCT03333109	Wang SJ, Roxas AA, Saravia B, Kim BK, Chowdhury D, Riachi N, et al. (2021): Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: The EMPOwER study. Cephalalgia; 41(13):1285-1297	A1, Patienten mit Versagen auf > 2 Vortherapien wurden aus der Studie ausgeschlossen, Analysen liegen nur für die Gesamtpopulation vor

Galcanezumab

Tabelle 6-2: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente für Galcanezumab

#	Studie	Titel/Referenz	Ein-/Ausschlussgrund
1	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196), REGAIN (NCT02614261)	Ailani J, Andrews JS, Rettiganti M, Nicholson RA (2020): Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine (EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN trials). Journal of Headache and Pain; 21(1) (no pagination)	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
2	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196), REGAIN (NCT02614261)	Ailani J, Pearlman E, Zhang Q, Nagy AJ, Schuh K, Aurora SK (2020): Positive response to galcanezumab following treatment failure to onabotulinumtoxinA in patients with migraine: post hoc analyses of three randomized double-blind studies. European Journal of Neurology; 27(3):542-9.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation, Versagen auf Onabotulinumtoxin A wurde nicht systematisch erfasst, sondern von den Patienten selbst berichtet.
3	CONQUER	Ambrosini A, Estemalik E, Pascual J, Rettiganti M, Stroud C, Day K, et al. (2022): Changes in acute headache medication use and health care resource utilization: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab in adults with treatment-resistant migraine (CONQUER). Journal of managed care & specialty pharmacy; 28(6):645-56.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
4	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196), REGAIN (NCT02614261)	Ament M, Day K, Stauffer VL, Skljarevski V, Rettiganti M, Pearlman E, et al. (2021): Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine. Journal of headache and pain; 22(1):6.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation

#	Studie	Titel/Referenz	Ein-/Ausschlussgrund
5	Phase-2b	Ayer DW, Skljarevski V, Ford JH, Nyhuis AW, Lipton RB, Aurora SK (2018): Measures of Functioning in Patients With Episodic Migraine: Findings From a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial With Galcanezumab. Headache; 58(8):1225-35.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
6	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196), REGAIN (NCT02614261)	Bangs ME, Kudrow D, Wang SF, Oakes TM, Terwindt GM, Magis D, et al. (2020): Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies. BMC neurology; 20(1):18.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
7		Cosslett T, Mitchell C (2021): The use of calcitonin gene related peptide mono-clonal antibodies in the difficult to treat migraine population. Journal of Neurology; 268(2):734-6.	A7
8	REGAIN (NCT02614261)	Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK (2018): Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology; 91(24):E2211-E21.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
9	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196)	Detke HC, Millen BA, Zhang Q, Samaan K, Ailani J, Dodick DW, et al. (2020): Rapid Onset of Effect of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Analysis of the EVOLVE Studies. Headache; 60(2):348-59.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
10	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196), REGAIN (NCT02614261)	Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, Ruff DD, Stauffer VL, Jedynak J, et al. (2021): Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. Cephalalgia; 41(3):340-52	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
11	REGAIN (NCT02614261)	Ford J, Tassorelli C, Leroux E, Wang S, Ayer D, Nichols R, et al. (2021): Changes in patient functioning and disability: results from a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab for chronic migraine prevention (REGAIN). Quality of Life Research; 30(1):105-15.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
12	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196)	Ford JH, Ayer DW, Zhang Q, Carter JN, Leroux E, Skljarevski V, et al. (2019): Two randomized migraine studies of galcanezumab: Effects on patient functioning and disability. Neurology; 93(5):E508-E17.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
13	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196), REGAIN (NCT02614261)	Ford JH, Kurth T, Starling AJ, Ayer DW, Wietecha LA, Port MD, et al. (2020): Migraine Headache Day Response Rates and the Implications to Patient Functioning: An Evaluation of 3 Randomized Phase 3 Clinical Trials of Galcanezumab in Patients With Migraine. Headache; 60(10):2304-19.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation

#	Studie	Titel/Referenz	Ein-/Ausschlussgrund
14	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196), REGAIN (NCT02614261)	Forderreuther S, Zhang Q, Stauffer VL, Aurora SK, Lainez MJA (2018): Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: Data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. Journal of Headache and Pain; 19(1) (no pagination)	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
15		Igarashi H, Shibata M, Ozeki A, Day KA, Matsumura T (2021): Early onset and maintenance effect of galcanezumab in japanese patients with episodic migraine. Journal of Pain Research; 14:3555-64.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
16	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196)	Jedynak J, Eross E, Gendolla A, Rettiganti M, Stauffer VL (2021): Shift from high-frequency to low-frequency episodic migraine in patients treated with Galcanezumab: results from two global randomized clinical trials. Journal of Headache and Pain; 22(1) (no pagination)	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
17	CONQUER	Kuruppu DK, Tobin J, Dong Y, Aurora SK, Yunes-Medina L, Green AL (2021): Efficacy of galcanezumab in patients with migraine who did not benefit from commonly prescribed preventive treatments. BMC neurology; 21(1):9.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
18	CONQUER	Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. (2020): Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. The lancet Neurology; 19(10):814-25.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
19	Phase 2b (NCT02163993)	Oakes TMM, Skljarevski V, Zhang Q, Kielbasa W, Hodsdon ME, Detke HC, et al. (2018): Safety of galcanezumab in patients with episodic migraine: A randomized placebo-controlled dose-ranging Phase 2b study. Cephalalgia; 38(6):1015-25.	
20	CONQUER	Okonkwo R, Tockhorn-Heidenreich A, Stroud C, Paget MA, Matharu MS, Tassorelli C (2021): Efficacy of galcanezumab in patients with migraine and history of failure to 3?4 preventive medication categories: subgroup analysis from CONQUER study. Journal of headache and pain; 22(1)	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
21	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196), REGAIN (NCT02614261)	Pozo-Rosich P, Samaan KH, Schwedt TJ, Nicholson RA, Rettiganti M, Pearlman EM (2021): Galcanezumab Provides Consistent Efficacy Throughout the Dosing Interval Among Patients with Episodic and Chronic Migraine: A Post Hoc Analysis. Advances in Therapy; 38(6):3154-65.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation

#	Studie	Titel/Referenz	Ein-/Ausschlussgrund
22	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196)	Rosen N, Pearlman E, Ruff D, Day K, Jim Nagy A (2018): 100% Response Rate to Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: A Post Hoc Analysis of the Results From Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. Headache; 58(9):1347-57.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
23	REGAIN	Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, Sexson M, Govindan S, Pearlman EM, et al. (2019): Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. Cephalalgia; 39(8):931-44.	A1, Subgruppenauswertung nach Therapieversagen, aber keine Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen
24	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196)	Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, Stauffer VL, Govindan S, Aurora SK, et al. (2020): Efficacy of galcanezumab in patients with episodic migraine and a history of preventive treatment failure: results from two global randomized clinical trials. European Journal of Neurology; 27(4):609-18.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
25	CONQUER	Schwedt TJ, Kuruppu DK, Dong Y, Standley K, Yunes-Medina L, Pearlman E (2021): Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures. Journal of headache and pain; 22(1):15.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
26	NCT02959177	Shibata M, Nakamura T, Ozeki A, Ueda K, Nichols RM (2020): Migraine-specific quality-of-life questionnaire (Msq) version 2.1 score improvement in japanese patients with episodic migraine by galcanezumab treatment: Japan phase 2 study. Journal of Pain Research; 13:3531-8.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
27	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196)	Silberstein SD, Stauffer VL, Day KA, Lipsius S, Wilson MC (2019): Galcanezumab in episodic migraine: subgroup analyses of efficacy by high versus low frequency of migraine headaches in phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2). Journal of headache and pain; 20(1):75.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
28	EVOLVE-2 (NCT02614196)	Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY (2018): Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia; 38(8):1442-54	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
29	NCT02163993	Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, et al. (2018): Effect of different doses of Galcanezumab vs Placebo for episodic migraine prevention a randomized clinical trial. JAMA Neurology; 75(2):187-93.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation

#	Studie	Titel/Referenz	Ein-/Ausschlussgrund
30	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196), REGAIN (NCT02614261)	Smitherman TA, Tietjen GE, Schuh K, Skljarevski V, Lipsius S, D'Souza DN, et al. (2020): Efficacy of Galcanezumab for Migraine Prevention in Patients With a Medical History of Anxiety and/or Depression: A Post Hoc Analysis of the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled REGAIN, and Pooled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. Headache; 60(10):2202-19.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
31	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196), REGAIN (NCT02614261), NCT01625988, NCT02163993, NCT02614287	Stauffer VL, Turner I, Kemmer P, Kielbasa W, Day K, Port M, et al. (2020): Effect of age on pharmacokinetics, efficacy, and safety of galcanezumab treatment in adult patients with migraine: Results from six phase 2 and phase 3 randomized clinical trials. Journal of Headache and Pain; 21(1) (no pagination)	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
32	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196), REGAIN (NCT02614261), NCT02614287	Stauffer VL, Wang S, Bonner J, Kim B, Bhandari R, Day KA, et al. (2020): Evaluation of injection-site-related adverse events with galcanezumab: A post hoc analysis of phase 3 studies in participants with migraine. BMC Neurology; 20(1) (no pagination)	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
33	EVOLVE-1 (NCT02614183), EVOLVE-2 (NCT02614196)	Stauffer VL, Wang S, Voulgaropoulos M, Skljarevski V, Kovacik A, Aurora SK (2019): Effect of Galcanezumab Following Treatment Cessation in Patients With Migraine: Results From 2 Randomized Phase 3 Trials. Headache; 59(6):834-47.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
34	NCT02959177	Tatsuoka Y, Takeshima T, Ozeki A, Matsumura T (2021): Treatment Satisfaction of Galcanezumab in Japanese Patients with Episodic Migraine: A Phase 2 Randomized Controlled Study. Neurology and Therapy; 10(1):265-78.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
35	CONQUER	Tepper SJ, Ailani J, Ford JH, Nichols RM, Li LQ, Kemmer P, et al. (2022): Effects of Galcanezumab on Health-Related Quality of Life and Disability in Patients with Previous Failure of 2-4 Migraine Preventive Medication Categories: results from a Phase IIIb Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial (CONQUER). Clinical drug investigation; 42(3):263-75.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
36	EVOLVE-2 (NCT02614196), REGAIN (NCT02614261)	Yang CP, Lee CF, Dell'Agnello G, Hundemer HP, Lipsius S, Wang SJ (2020): Safety and efficacy of galcanezumab in Taiwanese patients: a post-hoc analysis of phase 3 studies in episodic and chronic migraine. Current Medical Research and Opinion; 36(10):1653-66.	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation

Anhang-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit Erenumab, die für einen indirekten Vergleich mit Eptinezumab (Patientenpopulation b, Fragestellung b1) geeignet sind

Erenumab

Tabelle 6-3: Clinicaltrials – Liste der Studienregistereinträge mit Ein- bzw. Ausschlussgrund für Erenumab

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1.	NCT04179474	Allergan (2019): 3110-108-002 - Safety, Tolerability and Drug-Drug Interaction Study of Ubrogepant With Erenumab or Galcanezumab in Participants With Migraine (NCT04179474). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179474	A1
2.	NCT01688739	Amgen (2012): 20101267|2011-005600-15 - Ascending Single Doses of Erenumab (AMG 334) in Healthy Adults and Migraine Patients (NCT01688739). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688739	A1
3.	NCT01723514	Amgen (2012): 20101268|2012-003594-26 - Ascending Multiple-Doses of Erenumab (AMG 334) in Healthy Adults and in Migraine Patients (NCT01723514). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723514	A1
4.	NCT01952574	Amgen (2013): 20120178|2012-005331-90 - Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Migraine Prevention (NCT01952574). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952574	A1, Patienten mit Versagen auf > 2 Vortherapien wurden ausgeschlossen
5.	NCT02066415	Amgen (2014): 20120295|2013-001707-36 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention (NCT02066415). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066415	A1
6.	NCT02174861	Amgen (2014): 20130255|2013-005311-27 - A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention (NCT02174861). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02174861	A5
7.	NCT02483585	Amgen (2015): 20120297|2014-004463-20 - Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) Compared to Placebo in Migraine Prevention (NCT02483585). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483585	A1, ARISE
8.	NCT02456740	Amgen (2015): 20120296|2014-004464-38 - Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Migraine Prevention (NCT02456740). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456740	A1, STRIVE
9.	NCT02542605	Amgen (2015): 20140207 - To Evaluate the Blockade of CGRP in Preventing PACAP-38 Induced Migraine-like Attacks With	A1

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
		AMG 334 in Migraine Patients (NCT02542605). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542605	
10.	NCT02630459	Amgen (2016): 20120309 - A Safety and Efficacy Study to Evaluate AMG 334 in Migraine Prevention (NCT02630459). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630459	A1, Patienten mit Versagen auf > 2 Vortherapien wurden ausgeschlossen
11.	NCT02792517	Amgen (2016): 20150334 - Erenumab (AMG 334) Plus Combined Oral Contraceptive Drug Interaction Study in Healthy Females (NCT02792517). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792517	A1
12.	NCT03499119	Amgen (2018): 20160172 - AMG 334 20160172 Pediatric Migraine PK Study (NCT03499119). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499119	A1
13.	NCT03812224	Amgen (2019): 20170609 - A Controlled Trial of Erenumab in Migraine Prevention (NCT03812224). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812224	A1, Subgruppe der Patienten mit ≥ 1 versagter Vortherapie publiziert (Hirata 2021), aber nicht AMNOG Population b
14.	NCT03971071	Amgen (2019): 20170703|2018-003342-16 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Adults With Medication Overuse Headache (NCT03971071). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971071	A7, keine Daten vorhanden
15.	NCT04252742	Amgen (2020): 20190008|2019-003646-33 - Erenumab - Comprehensive Assessment of Efficacy in (High-Frequency) Episodic Migraine (NCT04252742). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252742	A7, keine Daten vorhanden
16.	NCT04265755	Amgen (2020): 20190006|2019-002331-28 - Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response (NCT04265755). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04265755	A5
17.	NCT04825678	Amgen (2021): 20190389 - A Study to Evaluate Treatment Satisfaction With Erenumab in Participants With Migraine (NCT04825678). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04825678	A5
18.	NCT03912337	Amgen|Novartis (2019): 20180060 - Effect of Erenumab-aooe on Disability and Work Productivity in Employed Subjects With Episodic Migraine (NCT03912337). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912337	A7, keine Daten vorhanden → terminated
19.	NCT03927144	Amgen|Novartis (2019): AMG334A2401|2018-001228-20|CAMG334A2401 - Study of Sustained Benefit of Erenumab in Adult Episodic Migraine Patients (NCT03927144). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927144	A3
20.	NCT03832998	Amgen|Novartis (2019): 20160354|2017-002399-23 - Efficacy and Safety of Erenumab in Pediatric Subjects With Chronic Migraine (NCT03832998). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832998	A1

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
21.	NCT03836040	Amgen|Novartis (2019): 20150125|2017-002397-39 - Efficacy and Safety of Erenumab in Pediatric Subjects With Episodic Migraine (NCT03836040). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836040	A1
22.	NCT05281770	Austrian Migraine Registry Collaboration|Medical University of Vien-na|Medical University Innsbruck|Austrian Headache Society (2022): EK Nr: 1122/2021 - Monoclonal CGRP Antibodies for Migraine Prevention - a Nationwide Real Life Study (NCT05281770). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05281770	A5
23.	NCT04271202	Beth Israel Deaconess Medical Center|Eli Lilly, Company (2020): 2019P001081 - Novel Insight Into Migraine Pathophysiolgy and Galcanezumab Mechanisms of Action (NCT04271202). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04271202	A2
24.	NCT04152434	Clinique des Céphalées de Montréal (2019): Erenumab 01 - Treatment of Chronic Migraine With Erenumab Alone or as an Add on Therapy (NCT04152434). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152434	A5
25.	NCT04592952	Danish Headache Center (2020): H-20047793 - Hypersensitivity to CGRP as a Predictive Biomarker of Migraine Prevention With Erenumab (NCT04592952). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592952	A3
26.	NCT04603976	Danish Headache Center (2020): 20019411 - Registry for Migraine - Clinical Core (NCT04603976). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04603976	A5
27.	NCT04674020	Danish Headache Center (2020): H-20033264 - Registry for Migraine - Structural and Functional MRI Before and After Erenumab Treatment (NCT04674020). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04674020	A5
28.	NCT04452929	Danish Headache Center|Novartis Pharmaceuticals (2020): CGRP2020 - The Effect of Anti-calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) Receptor Antibodies on the Headache Inducing Properties of CGRP and Cilostazol in Migraine Patients (NCT04452929). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452929	A2
29.	NCT04461795	David True|Clinvest Research, Llc (2020): 19-001TE - Efficacy of AJOVY (Fremanezumab-vfrm) on Interictal Migraine Related Burden (NCT04461795). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04461795	A1
30.	NCT04294147	Eli Lilly, Company (2020): 17590|I5Q-MC-CGBC - A Study of Gastrointestinal Emptying Time in Adult Participants With Migraine Before and After Start of a mAb CGRP Antagonist (NCT04294147). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294147	A3
31.	NCT05052008	Fayoum University (2020): Erenumab in migraine - Management of Migraine Using Enerumab and Traditional Therapy at the Time of COVID-19 (NCT05052008). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05052008	A5

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
32.	NCT05284019	H. Lundbeck A/S (2022): 19766N - Real World Effectiveness of Eptinezumab in Participants With Migraine (NCT05284019). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05284019	A5
33.	NCT05232942	Hospital Clínico Universitario de Valladolid (2022): PI 20-1687 - Mono-clonal Antibody Duration of REsponse in MIgraine After Treatment Inter-ruption (NCT05232942). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05232942	A5
34.	NCT04989413	Hospital Israelita Albert Einstein|Industria Farmacêutica Health Meds (2021): HIAE CAMTREA Protocol - Cannabidiol 133mg + Cannabigerol 66mg + Tetrahydrocannabinol 4mg vs Placebo as Adjuvant Treatment in Chronic Migraine (NCT04989413). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04989413	A2
35.	NCT05442008	Irccs National Neurological Institute "C. Mondino" Foundation (2018): ERENUMAB2022 - Predictive Role of MIDAS Reduction at 3 Months for Erenumab Treatment (NCT05442008). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05442008	A4
36.	NCT04361721	Irccs National Neurological Institute "C. Mondino" Foundation (2020): EreCM2019 - Neurophysiological, Biomolecular and Psychological Aspects of Erenumab Treatment in Chronic Migraine (NCT04361721). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361721	A5
37.	NCT04547179	Manhattan Beach Orthodontics (2021): 0001 - Medicinal vs. Orthotic Comparison for Migraine Prevention: A Double-Blind Study (NCT04547179). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04547179	A2
38.	NCT03773562	Mayo Clinic (2019): 18-001497 - Imaging the Migraine Brain Pre- and Post-Erenumab (NCT03773562). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773562	A5
39.	NCT04920331	Mayo Clinic (2021): 19-006424 - Study of Intravenous Erenumab in Patients With Status Migrainosus (NCT04920331). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04920331	A5
40.	NCT04628429	Medical University of Vienna (2020): EK Nr:1910/2020 - CGRP Inhibition, Autonomic Function, and Migraine (NCT04628429). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04628429	A3
41.	NCT04465357	Merle Diamond|Clinvest Research, Llc|Smith, Timothy R, M.D.|Diamond Headache Clinic (2020): 19-001AM - Efficacy of Erenumab on Functional Impact of Migraine (NCT04465357). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04465357	A5
42.	NCT03096834	Novartis Pharmaceuticals|Novartis (2017): CAMG334A2301|2016-002211-18 - A Study Evaluating the Effectiveness of AMG 334 Injection in Preventing Migraines in Adults Having Failed Other Therapies (NCT03096834). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096834	E, Studie LIBERTY
43.	NCT03333109	Novartis Pharmaceuticals|Novartis (2018): CAMG334A2302 - Study of Efficacy and Safety of AMG 334 in Adult Episodic Migraine Patients (NCT03333109). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333109	A1, EMPOwER, Patienten mit Versagen auf > 2 Vortherapien

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
			wurden ausgeschlossen
44.	NCT04114630	Novartis Pharmaceuticals|Novartis (2019): CAMG334AES01|2019-001820-36 - Study of Quality of Life in Subjects With Chronic or High-frequency Episodic Migraine and Associated Comorbidities Treated With Erenumab (NCT04114630). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114630	A5
45.	NCT03977649	Novartis Pharmaceuticals|Novartis (2019): CAMG334AIT03 - A Functional MRI Study on Erenumab Treatment Effects in Episodic Migraine Patients (NCT03977649). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977649	A4
46.	NCT03828539	Novartis Pharmaceuticals|Novartis (2019): CAMG334ADE01|2018-000943-15 - Head-to-head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients With Episodic and Chronic Migraine (NCT03828539). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828539	A3, HER-MES
47.	NCT03867201	Novartis Pharmaceuticals|Novartis (2019): CAMG334A2304 - Study of Efficacy and Safety of Erenumab in Adult Chronic Migraine Patients (NCT03867201). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867201	A7, keine Daten vorhanden
48.	NCT04084314	Novartis Pharmaceuticals|Novartis (2019): CAMG334ADE03 - Assessment of Prolonged Safety and tOLerability of in Migraine Patients in a Long-term OpeN-label Study (NCT04084314). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04084314	A5
49.	NCT05177406	Novartis Pharmaceuticals|Novartis (2020): CAMG334A2029 - Healthcare Costs and Resource Utilization in Aimovig Migraine Patients: a Retrospec-tive Study Using United States Claims Data (NCT05177406). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05177406	A4
50.	NCT05375097	Novartis Pharmaceuticals|Novartis (2020): CAMG334AFI03 - Real-world Impact of Erenumab on Sick-leaves, Health Care Resource Use and Comorbidities (NCT05375097). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05375097	A4
51.	NCT04788667	Universidad de Zaragoza|Universidad San Jorge|Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (2021): Migraine2021 - Effectiveness of a Health Education Programme for Prevention of Chronic Migraine: A Randomized Clinical Trial (NCT04788667). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04788667	A2
52.	NCT04417361	University of California, San Francisco|Eli Lilly, Company (2020): 19-29340|P0541760 - Galcanezumab for Vestibular Migraine (NCT04417361). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417361	A2
53.	NCT04659226	University of L'Aquila|Novartis (2021): CAMG334AIT05T - MicroRNA Profile and Erenumab Treatment (NCT04659226). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659226	A5

Tabelle 6-4: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ein- bzw. Ausschlussgrund für Erenumab

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1.	2018-000923-15	Amgen (2018): 20160172 - A Phase I, Randomized, Open-label, Multiple-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 334 in Children and Adolescents With Migraine (2018-000923-15). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000923-15	A1
2.	2019-003646-33	Amgen, Inc (2020): 20190008 - Comprehensive Assessment of Erenumab Efficacy in Subjects With High Frequency Episodic Migraine With at Least 1 Previously Failed Preventive Treatment: a Global, Double-blind, Placebo-controlled Phase 4 Study. (2019-003646-33). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003646-33	A7, keine Daten vorhanden
3.	2012-005331-90	Amgen Inc (2013): 20120178 - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (2012-005331-90). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005331-90	A1, Patienten mit Versagen auf > 2 Vortherapien wurden ausgeschlossen
4.	2017-002397-39	Amgen Inc (2019): 20150125 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to < 12 Years) and Adolescents (12 to < 18 Years) With E (2017-002397-39). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002397-39	A1
5.	2017-002399-23	Amgen Inc (2019): 20160354 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to < 12 Years) and Adolescents (12 to < 18 Years) With C (2017-002399-23). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002399-23	A1
6.	2018-003342-16	Amgen Inc (2019): 20170703 - A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Adults With Chronic Migraine and Medication Overuse Headache (2018-003342-16). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003342-16	A7, keine Daten vorhanden
7.	2019-002331-28	Amgen Inc (2020): 20190006 - Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response, a Phase 4 Investigational Open-label Study (INTERROGATE) (2019-002331-28). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002331-28	A5
8.	2021-005246-15	Biohaven Pharmaceuticals Holding Company Limited (2022): BHV3000-315 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Migraine Prevention in Children and Adolescents ≥ 6 to <18 years of age (2021-005246-15). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005246-15	A2

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
9.	2020-004399-16	Charité - Universitätsmedizin Berlin (2021): CHERUB01 - Efficacy of erenumab in chronic cluster headache: A 10-week double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentric trial (2020-004399-16). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004399-16	A1
10.	2018-003943-46	Danish Headache Center (2019): 081018 - An open label study to evaluate the efficacy and tolerability of erenumab in the prophylactic treatment of persistent headache attributed to mild traumatic injury to the head (2018-003943-46). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003943-46	A1
11.	2019-000848-95	Dansk Hovedpine Center, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet - Glostrup (2019): 020119 - A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Erenumab in Patients with Trigeminal Neuralgia (2019-000848-95). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000848-95	A1
12.	2019-002224-32	Fundació Hospital Universitari Vall d' Hebrón - Institut de Recerca (2019): SYNCHRO - Sense, rhYhm & Networks: the study of how erenumab modulates CHROnic migraine (2019-002224-32). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002224-32	A4
13.	2018-004875-11	Novartis Farma S.P.A (2019): CAMG334AIT03 - A RandomizEd, double-blind, cross-over Study to assess Erenumab effecT on BRAIN networks function and structure in comparison to placebo in episodic migraine patients (RESET BRAIN) (2018-004875-11). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004875-11	A4
14.	2019-001820-36	Novartis Farmacéutica, S.A (2019): CAMG334AES01 - A 12-month prospective, phase IIIb, multicenter, open-label clinical trial to assess health-related quality of life (HRQoL) in patients with chronic or high-frequency episodic migraine treated with erenumab who present associated comorbidities (2019-001820-36). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001820-36	A5
15.	2018-001228-20	Novartis Pharma Ag (2019): CAMG334A2401 - A 12-month prospective, randomized, interventional, global, multi-center, active-controlled study comparing sustained benefit of two treatment paradigms (erenumab qm vs. oral prophylactics) in adult episodic migraine patients (2018-001228-20). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001228-20	A3
16.	2019-002201-22	Novartis Pharma GmbH (2019): CAMG334ADE03 - Assessment of Prolonged safety and tOLerability of erenumab in migraine patients in a Long-term OpeN-label study (APOLLON) (2019-002201-22). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002201-22	A5

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
17.	2018-000943-15	Novartis Pharma GmbH (2019): CAMG334ADE01 - Randomized, double-blind, multicenter head-to-head study of erenumab against topiramate - migraine study to assess tolerability and efficacy in a patient-centered setting (HER-MES) (2018-000943-15). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000943-15	A3, HER-MES
18.	2016-002211-18	Novartis Pharma Services Ag (2016): CAMG334A2301 - A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY) (2016-002211-18). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002211-18	E, LIBERTY
19.	2020-000661-16	Rigshospitalet Glostrup (2020): CGRP2020 - The effect of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antibodies on the headache inducing properties of CGRP and cilostazol in migraine patients (2020-000661-16). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000661-16	A2
20.	2019-003971-20	Rigshospitalet Glostrup (2020): ROS031019 - An open label study to evaluate the efficacy and tolerability of erenumab in the management of persistent redness and flushing in rosacea (2019-003971-20). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003971-20	A1

Tabelle 6-5: ICTRP – Liste der Studienregistereinträge mit Ein- bzw. Ausschlussgrund für Erenumab

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1.	NCT04179474	Allergan (2019): 3110-108-002 - A Phase 1b, Two-Part, Open-Label, Fixed-Sequence, Safety, Tolerability and Drug-Drug Interaction Study Between Single Dose Erenumab or Galcanezumab and Multiple Dose Ubrogepant in Participants With Migraine (NCT04179474). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179474	A1
2.	2012-005331-90	Amgen Inc. (2013): 20120178;NCT01952574 - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (EUCTR2012-005331-90-DE). Stand des Eintrags: 23 March 2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005331-90	A1, Patienten mit Versagen auf > 2 Vortherapien wurden ausgeschlossen
3.	2019-002331-28	Amgen Inc. (2020): 20190006 - Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response, a Phase 4 Investigational Open-label Study (INTERROGATE) - INTERROGATE (EUCTR2019-002331-28-DK). Stand des Eintrags: 25 April 2022. URL:	A5

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002331-28	
4.	NCT01723514	Amgen (2012): 2012-003594-26;20101268 - Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 334 in Healthy Subjects and in Migraine Patients (NCT01723514). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01723514	A1
5.	NCT01688739	Amgen (2012): 2011-005600-15;20101267 - A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 334 in Healthy Subjects and Migraine Patients (NCT01688739). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01688739	A1
6.	NCT01890109	Amgen (2013): 20120180 - Randomized, Stratified, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled, Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 334 in Women With Hot Flashes Associated With Menopause (NCT01890109). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01890109	A1
7.	NCT02174861	Amgen (2014): 2013-005311-27;20130255 - An Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of AMG 334 (NCT02174861). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02174861	A5
8.	NCT02066415	Amgen (2014): 2013-001707-36;20120295 - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention (NCT02066415). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02066415	A1
9.	NCT02630459	Amgen (2015): 20120309 - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (NCT02630459). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02630459	A1, Patienten mit Versagen auf > 2 Vortherapien wurden ausgeschlossen
10.	NCT02575833	Amgen (2015): 2015-002322-40;20140254 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of AMG 334 on Exercise Time During a Treadmill Test in Subjects With Stable Angina (NCT02575833). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02575833	A1
11.	NCT02542605	Amgen (2015): 20140207 - Phase I, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Dose Study to Evaluate the Blockade of CGRP Receptor by AMG 334 in Preventing PACAP-38 Induced Migraine-like Attacks in Migraine Patients (NCT02542605). Stand des	A1

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
		Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02542605	
12.	NCT02483585	Amgen (2015): 2014-004463-20;20120297 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (NCT02483585). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02483585	A1, ARISE
13.	NCT02456740	Amgen (2015): 2014-004464-38;20120296 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (NCT02456740). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02456740	A1, STRIVE
14.	NCT02792517	Amgen (2016): 20150334 - A Multi-Center, Open-label, Pharmacokinetic Drug Interaction Study of AMG 334 and a Combined Oral Contraceptive in Healthy Female Subjects (NCT02792517). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02792517	A1
15.	NCT02741310	Amgen (2016): 2015-004537-28;20140255 - Phase 1, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose Study to Evaluate the Effect on Blood Pressure of AMG 334 Given Concomitantly With Subcutaneous Sumatriptan (Imitrex™) in Healthy Subjects (NCT02741310). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02741310	A1
16.	NCT03971071	Amgen (2019): 2018-003342-16;20170703 - A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Adults With Chronic Migraine and Medication Overuse Headache (NCT03971071). Stand des Eintrags: 16 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03971071	A7, keine Daten vorhanden
17.	NCT03927144	Amgen (2019): 2018-001228-20;CAMG334A2401;AMG334A2401 - A 12-month Prospective, Randomized, Interventional, Global, Multi-center, Activecontrolled Study Comparing Sustained Benefit of Two Treatment Paradigms (Erenumab qm vs. Oral Prophylactics) in Adult Episodic Migraine Patients (NCT03927144). Stand des Eintrags: 29 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03927144	A3
18.	NCT03912337	Amgen (2019): 20180060 - Effect of Erenumab-aooe on Disability and Work Productivity in Employed Subjects With Episodic Migraine Who Have Previously Failed 1 or More Migraine Preventive Treatments. (NCT03912337). Stand des Eintrags: 29 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03912337	A7, keine Daten vorhanden → terminated
19.	NCT03836040	Amgen (2019): 2017-002397-39;20150125 - A Phase 3, Randomized, Double-blind,Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to < 12 Years) and Adolescents (12 to < 18 Years) With Episodic Migraine (OASIS	A1

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
		PEDIATRIC [EM]) (NCT03836040). Stand des Eintrags: 30 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03836040	
20.	NCT03832998	Amgen (2019): 2017-002399-23;20160354 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to < 12 Years) and Adolescents (12 to < 18 Years) With Chronic Migraine (OASIS PEDIATRIC [CM]) (NCT03832998). Stand des Eintrags: 19 April 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03832998	A1
21.	NCT03812224	Amgen (2019): 20170609 - A Phase 3 Japanese Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Migraine Prevention (NCT03812224). Stand des Eintrags: 16 March 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03812224	A1, Subgruppe der Patienten mit ≥ 1 versagter Vortherapie publiziert (Hirata 2021), aber nicht AMNOG Population b
22.	NCT04265755	Amgen (2020): 2019-002331-28;20190006 - Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response, a Phase 4 Investigational Open-label Study (INTERROGATE) (NCT04265755). Stand des Eintrags: 14 June 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04265755	A5
23.	NCT04252742	Amgen (2020): 2019-003646-33;20190008 - Comprehensive Assessment of Erenumab Efficacy in Subjects With High Frequency Episodic Migraine With at Least 1 Previously Failed Preventive Treatment: a Global, Double-blind, Placebo-controlled Phase 4 Study (NCT04252742). Stand des Eintrags: 23 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04252742	A7, keine Daten vorhanden
24.	NCT04825678	Amgen (2021): 20190389 - Phase 4, Open-label Study to Evaluate Treatment Satisfaction With Erenumab in Patients With Migraine (NCT04825678). Stand des Eintrags: 29 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04825678	A5
25.	NCT05281770	Austrian Migraine Registry Collaboration (2021): EK Nr: 1122/2021 - Non-interventional Study of the Austrian Headache Society: Monoclonal CGRP Antibodies for Migraine Prevention a Nationwide Real Life Study (NCT05281770). Stand des Eintrags: 16 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05281770	A5
26.	2020-004399-16	Charité - Universitätsmedizin Berlin (2021): CHERUB01 - Efficacy of erenumab in chronic cluster headache: A 10-week double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentric trial - CAMG334ADE07T (EUCTR2020-004399-16-DE). Stand des Eintrags: 13 September 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004399-16	A1
27.	DRKS00025934	Charité Campus Charité Mitte (2021): 2020-004399-16;NCT04970355;GZ 12-0029 - IV E 12 - Efficacy of	A1

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
		erenumab in chronic cluster headache: A 10-week double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentric trial - CAMG334ADE07T (DRKS00025934). Stand des Eintrags: 30 May 2022. URL: http://www.drks.de/DRKS00025934	
28.	NCT04970355	Charite University, Berlin, Germany (2021): 2020-004399-16;CAMG334ADE07T - Efficacy of Erenumab in Chronic Cluster Headache: A 10 Week Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Multicentric Trial. (NCT04970355). Stand des Eintrags: 20 September 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04970355	A1
29.	NCT04152434	Clinique des Céphalées de Montréal (2019): Erenumab 01 - Treatment of Chronic Migraine With Erenumab Alone or as an Add on Therapy; a Real World Prospective Observational Study (NCT04152434). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04152434	A5
30.	2018-003943-46	Danish Headache Center (2018): 081018 - An open label study to evaluate the efficacy and tolerability of erenumab in the prophylactic treatment of persistent headache attributed to mild traumatic injury to the head - STOP study (EUCTR2018-003943-46-DK). Stand des Eintrags: 11 March 2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003943-46	A1
31.	NCT04054024	Danish Headache Center (2019): H-19011013 - A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Erenumab in Patients With Trigeminal Neuralgia (NCT04054024). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04054024	A1
32.	NCT03974360	Danish Headache Center (2019): 2018-003943-46 - An Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Erenumab in the Prophylactic Treatment of Persistent Headache Attributed to Mild Traumatic Injury to the Head (NCT03974360). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03974360	A1
33.	NCT04603976	Danish Headache Center (2020): 20019411 - Registry for Migraine - Clinical Core (NCT04603976). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04603976	A5
34.	NCT04592952	Danish Headache Center (2020): H-20047793 - Hypersensitivity to CGRP as a Predictive Biomarker of Migraine Prevention With Erenumab (NCT04592952). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04592952	A3
35.	NCT04452929	Danish Headache Center (2020): CGRP2020 - The Effect of Anti-calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) Receptor Antibodies on the Headache Inducing Properties of CGRP and Cilostazol in Migraine Patients (NCT04452929). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04452929	A2

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
36.	2019-000848-95	Dansk Hovedpine Center, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet - Glostrup (2019): 020119 - A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Erenumab in Patients with Trigeminal Neuralgia (EUCTR2019-000848-95-DK). Stand des Eintrags: 3 November 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000848-95	A1
37.	NCT04249427	David Jang, M.D. (2020): Pro00104284 - A Randomized, Double-Blinded, Single Site Study to Evaluate the Efficacy of Erenumab for Treatment of Idiosyncratic Facial Pain Mimicking Rhinosinusitis (NCT04249427). Stand des Eintrags: 12 July 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04249427	A1
38.	NCT04294147	Eli Lilly, Company (2020): I5Q-MC-CGBC;17590 - A Phase 4 Single-Blind Study of Gastrointestinal Transit Time in Adult Patients With Migraine Before and After Initiation of a mAb CGRP Antagonist (NCT04294147). Stand des Eintrags: 29 March 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04294147	A3
39.	NCT05052008	Fayoum University No (2021): Erenumab in migraine - Management of Migraine Using Enerumab and Traditional Therapy at the Time of COVID-19 (NCT05052008). Stand des Eintrags: 27 September 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05052008	A5
40.	2019-002224-32	Fundació Hospital Universitari Vall d' Hebrón - Institut de Recerca (2019): SYNCHRO - Sense, rhYhm & Networks: the study of how erenumab modulates CHROnic migraine - SYNCHRO (EUCTR2019-002224-32-ES). Stand des Eintrags: 14 March 2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002224-32	A4
41.	NCT05284019	H. Lundbeck A/S (2022): 19766N - An Exploratory, Prospective, Randomized, Pragmatic Open Label Cohort Study to Evaluate the Comparative Effectiveness of Eptinezumab in the United States (NCT05284019). Stand des Eintrags: 21 March 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05284019	A2
42.	NCT05049057	Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine (2021): CNRM-CGRP-2020 - Treatment of Acute Post-Traumatic Headache With Erenumab 140 mg, a Calcitonin Gene Related Peptide Receptor Monoclonal Antibody, in Military Service Members and Civilians With Mild Traumatic Brain Injury: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter 12-week Duration Study Followed by a 4-week Open-Label Safety Extension (NCT05049057). Stand des Eintrags: 19 April 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05049057	A1
43.	NCT04884763	Indiana University (2021): CAMG334AUS01T;20-D-242 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Single Center Phase 2 Pilot Study to Assess the Safety and	A1

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
		Efficacy of Off-label Subcutaneous Administration of Erenumab-aooe in Patients With Temporomandibular Disorder (NCT04884763). Stand des Eintrags: 28 March 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04884763	
44.	NCT04361721	Irccs National Neurological Institute "C. Mondino" Foundation (2020): EreCM2019 - Neurophysiological, Biomolecular and Psychological Aspects of Erenumab Treatment in Chronic Migraine: an Open Label, Hypothesis Generator Study (NCT04361721). Stand des Eintrags: 26 April 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04361721	A5
45.	NCT03773562	Mayo Clinic (2018): 18-001497 - Imaging the Migraine Brain Pre- and Post-Erenumab: an MRI Study to Identify Functional and Structural Changes That Correlate With Patient Improvement (NCT03773562). Stand des Eintrags: 13 September 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03773562	A4
46.	NCT04098250	Mayo Clinic (2019): 19-003200 - A Multidisciplinary Translational Approach to Investigate the Mechanisms, Predictors, and Prevention of Persistent Post-Traumatic Headache (NCT04098250). Stand des Eintrags: 21 March 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04098250	A1
47.	NCT04303845	Mayo Clinic (2020): 19-007088 - Erenumab For Treatment of Hemicrania Continua (NCT04303845). Stand des Eintrags: 4 October 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303845	A1
48.	NCT04920331	Mayo Clinic (2021): 19-006424 - STATUS STUDY: Pilot Open-Label Trial of Intravenous Erenumab in Patients With Status Migrainosus (NCT04920331). Stand des Eintrags: 22 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04920331	A1
49.	NCT04628429	Medical University of Vienna (2020): EK Nr:1910/2020 - Autonomic Functions in Migraine Patients as a Function of Migraine Status and CGRP Inhibition (NCT04628429). Stand des Eintrags: 19 April 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04628429	A3
50.	NCT04465357	Merle Diamond (2020): 19-001AM - A Multicenter, Open Label Study Assessing the Efficacy of Erenumab on Functional Impact of Migraine (NCT04465357). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04465357	A5
51.	NCT04419259	Messoud Ashina (2020): ROS031019 - An Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Erenumab in the Management of Persistent Redness and Flushing in Rosacea (NCT04419259). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419259	A1
52.	2018-004875-11	Novartis Farma S.P.A. No (2021): CAMG334AIT03 - A RandomizEd, double-blind, cross-over Study to assess Erenumab effecT on BRAIN networks function and structure in comparison to placebo in episodic migraine	A4

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
		patients (RESET BRAIN) - RESET BRAIN (EUCTR2018-004875-11-IT). Stand des Eintrags: 11 January 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004875-11	
53.	2019-001820-36	Novartis Farmacéutica, S.A. (2019): CAMG334AES01 - A 12-month prospective, phase IIIb, multicenter, open-label clinical trial to assess health-related quality of life (HRQoL) in patients with chronic or high-frequency episodic migraine treated with erenumab who present associated comorbidities - COMIG (EUCTR2019-001820-36-ES). Stand des Eintrags: 10 December 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001820-36	A5
54.	2018-001228-20	Novartis Pharma Ag (2019): CAMG334A2401 - A 12-month prospective, randomized, interventional, global, multi-center, active-controlled study comparing sustained benefit of two treatment paradigms (erenumab qm vs. oral prophylactics) in adult episodic migraine patients (EUCTR2018-001228-20-BE). Stand des Eintrags: 30 April 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001228-20	A3
55.	2018-000943-15	Novartis Pharma GmbH (2018): CAMG334ADE01;NCT03828539 - Randomized, double-blind, multicenter head-to-head study of erenumab against topiramate - migraine study to assess tolerability and efficacy in a patient-centered setting (HER-MES) - HER-MES (EUCTR2018-000943-15-DE). Stand des Eintrags: 14 June 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000943-15	A3, HER-MES
56.	2019-002201-22	Novartis Pharma GmbH (2019): CAMG334ADE03 - Assessment of Prolonged safety and tOLerability of erenumab in migraine patients in a Long-term OpeN-label study (APOLLON) - APOLLON (EUCTR2019-002201-22-DE). Stand des Eintrags: 13 September 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002201-22	A5
57.	2016-002211-18	Novartis Pharma Services Ag (2016): CAMG334A2301 - A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY) (EUCTR2016-002211-18-CZ). Stand des Eintrags: 8 March 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002211-18	E, LIBERTY
58.	LBCTR2019060240	Novartis Pharma Services Inc. No (2022): NCT03333109 - A 12-week Double-blind, Randomized, Multi-center Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous AMG 334 Against Placebo in Adult Episodic Migraine Patients (EMPOwER) (LBCTR2019060240). Stand des Eintrags: 31 May 2022. URL: https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/5036	A1, EMPOwER, Patienten mit Versagen auf > 2 Vortherapien wurden ausgeschlossen

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
59.	NCT04084314	Novartis Pharmaceuticals No (2019): CAMG334ADE03 - Assessment of Prolonged Safety and tOLerability of in Migraine Patients in a Long-term OpeN-label Study (NCT04084314). Stand des Eintrags: 21 February 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04084314	A5
60.	NCT05375097	Novartis Pharmaceuticals No (2022): CAMG334AFI03 - Real-world Impact of Erenumab on Sick-leaves, Health Care Resource Use and Comorbidities Based on Occupational Health Care Registry in Finland: an Observational Retrospective Mirror-image Study (REFI) (NCT05375097). Stand des Eintrags: 30 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05375097	A4
61.	NCT03333109	Novartis Pharmaceuticals (2017): CAMG334A2302 - A 12-week Double-blind, Randomized, Multi-center Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous AMG 334 Against Placebo in Adult Episodic Migraine Patients (EMPOwER) (NCT03333109). Stand des Eintrags: 18 October 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03333109	A1, EMPOwER, Patienten mit Versagen auf > 2 Vortherapien wurden ausgeschlossen
62.	NCT03096834	Novartis Pharmaceuticals (2017): 2016-002211-18;CAMG334A2301 - A 12-week Double-blind, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous AMG 334 Against Placebo in Adult Episodic Migraine Patients Who Have Failed Prophylactic Migraine Treatments (NCT03096834). Stand des Eintrags: 13 December 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03096834	E, LIBERTY
63.	NCT04114630	Novartis Pharmaceuticals (2019): 2019-001820-36;CAMG334AES01 - A 12-month Prospective, Phase IIIb, Multicenter, Open-label Clinical Trial to Assess Health-related Quality of Life (HRQoL) in Patients With Chronic or High-frequency Episodic Migraine Treated With Erenumab Who Present Associated Comorbidities (NCT04114630). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04114630	A5
64.	NCT03977649	Novartis Pharmaceuticals (2019): CAMG334AIT03 - A RandomizEd, Double-blind, Cross-over Study to Assess Erenumab effecT on BRAIN Networks Function and Structure in Comparison to Placebo in Episodic Migraine Patients (NCT03977649). Stand des Eintrags: 24 August 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03977649	A4
65.	NCT03867201	Novartis Pharmaceuticals (2019): CAMG334A2304 - A 12-week Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous Erenumab 70 mg in Adult Chronic Migraine Patients (NCT03867201). Stand des Eintrags: 30 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03867201	A7, keine Daten vorhanden
66.	2019-003971-20	Rigshospitalet Glostrup (2019): ROS031019 - An open label study to evaluate the efficacy and tolerability of erenumab in the management of persistent redness and flushing in rosacea - STOP ROS Study (EUCTR2019-	A1

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
		003971-20-DK). Stand des Eintrags: 21 December 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003971-20	
67.	2020-000661-16	Rigshospitalet Glostrup (2020): CGRP2020 - The effect of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antibodies on the headache inducing properties of CGRP and cilostazol in migraine patients (EUCTR2020-000661-16-DK). Stand des Eintrags: 14 June 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000661-16	A2
68.	NCT04659226	University of L'Aquila (2020): CAMG334AIT05T - MicroRNA Profile in Women With Migraine Before and After Treatment With Erenumab (NCT04659226). Stand des Eintrags: 12 July 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04659226	A4
69.	NCT05162027	University of Maryland, Baltimore (2021): HP-00097072 - Erenumab as a Therapeutic Approach for the Management of Trigeminal Neuropathic Pain (TNP) (NCT05142228). Stand des Eintrags: 16 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05142228	A1
70.	NCT05162027	University of Maryland, Baltimore (2021): HP-00093037 - Erenumab as a Therapeutic Approach for the Management of Painful Chronic Temporomandibular Disorders (TMD) (NCT05162027). Stand des Eintrags: 16 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05162027	A1
71.	ChiCTR2000032435	West China Hospital (2020): An open label, randomized, parallel group study to characterize pharmacokinetics, safety and tolerability of a single subcutaneous dose of erenumab in healthy Chinese subjects (ChiCTR2000032435). Stand des Eintrags: 4 May 2020. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52648	A1

Galcanezumab

Tabelle 6-6: Clinicaltrials – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Galcanezumab

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1.	NCT04179474	Allergan (2019): 3110-108-002 - Safety, Tolerability and Drug- Drug Interaction Study of Ubrogepant With Erenumab or Galcanezumab in Participants With Migraine (NCT04179474). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179474	A1
2.	NCT05281770	Austrian Migraine Registry Collaboration|Medical University of Vienna|Medical University Innsbruck|Austrian Headache Society (2022): EK Nr: 1122/2021 - Monoclonal CGRP Antibodies for Migraine Prevention - a Nationwide Real Life Study (NCT05281770). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05281770	A5

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
3.	NCT04271202	Beth Israel Deaconess Medical Center|Eli Lilly, Company (2020): 2019P001081 - Novel Insight Into Migraine Pathophysiolgy and Galcanezumab Mechanisms of Action (NCT04271202). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04271202	A5
4.	NCT04803513	Campus Bio-Medico University (2019): GARLIT|IRB Number - Observational Study on the Efficacy, Safety, and Tolerability of GAlcanezumab in Real Life Migraine Patients in ITaly (NCT04803513). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04803513	A5
5.	NCT01337596	Eli Lilly, Company (2011): 14248|I5Q-MC-CGAA - A Study of LY2951742 in Healthy Volunteers (NCT01337596). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337596	A1
6.	NCT01625988	Eli Lilly, Company (2012): ART-01 - A Study of LY2951742 in Participants With Migraine (NCT01625988). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625988	A2
7.	NCT02163993	Eli Lilly, Company (2014): 15414|I5Q-MC-CGAB - A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Participants With Migraine Headache (NCT02163993). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163993	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
8.	NCT02104765	Eli Lilly, Company (2014): 15435|I5Q-MC-CGAE - A Study of LY2951742 in Healthy Japanese and Caucasian Participants (NCT02104765). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104765	A1
9.	NCT02614287	Eli Lilly, Company (2015): 15770|I5Q-MC-CGAJ|2015-001884-38 - A Safety Study of Galcanezumab in Participants With Migraine, With or Without Aura (NCT02614287). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614287	A3
10.	NCT02614183 EVOLVE-1	Eli Lilly, Company (2015): 15767|I5Q-MC-CGAG - Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-1 Study (NCT02614183). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614183	E/A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
11.	NCT02614196 EVOLVE-2	Eli Lilly, Company (2015): 15768|I5Q-MC-CGAH|2015-001882-17 - Evaluation of Efficay & Safety of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-2 Study (NCT02614196). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614196	E/A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
12.	NCT02614261 REGAIN	Eli Lilly, Company (2015): 15769|I5Q-MC-CGAI|2015-001883-21 - Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Chronic Migraine (NCT02614261). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614261	E/A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
13.	NCT02959177	Eli Lilly, Company (2016): 15796|I5Q-JE-CGAN - A Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Japanese Participants With Episodic Migraine (NCT02959177). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959177	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
14.	NCT02766517	Eli Lilly, Company (2016): 16235|I5Q-MC-S001 - Biomarker Study in Participants With Migraine (NCT02766517). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02766517	A2
15.	NCT02959190	Eli Lilly, Company (2017): 16108|I5Q-JE-CGAP - A Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Japanese Participants With Migraine (NCT02959190). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959190	A3
16.	NCT03559257 CONQUER	Eli Lilly, Company (2018): 16670|I5Q-MC-CGAW|2018-000600-42 - A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Adults With Treatment-Resistant Migraine (NCT03559257). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559257	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
17.	NCT03432286	Eli Lilly, Company (2018): 16352|I5Q-MC-CGAS|2017-004351-23 - A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Participants 6 to 17 Years of Age With Episodic Migraine (NCT03432286). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432286	A1
18.	NCT03963232	Eli Lilly, Company (2019): 17054|I5Q-MC-CGAX - A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Participants With Episodic Migraine (NCT03963232). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03963232	A7, keine Daten vorhanden
19.	NCT04616326	Eli Lilly, Company (2020): 16353|2018-004622-28|I5Q-MC-CGAT - A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Participants 12 to 17 Years of Age With Chronic Migraine (NCT04616326). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04616326	A1
20.	NCT04294147	Eli Lilly, Company (2020): 17590|I5Q-MC-CGBC - A Study of Gastrointestinal Emptying Time in Adult Participants With Migraine Before and After Start of a mAb CGRP Antagonist (NCT04294147). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294147	A3
21.	NCT05127486	Eli Lilly, Company (2021): 18256|I5Q-MC-CGBD - A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Adult Participants With Episodic Migraine (NCT05127486). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05127486	A3
22.	NCT05284019	H. Lundbeck A/S (2022): 19766N - Real World Effectiveness of Eptinezumab in Participants With Migraine (NCT05284019). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05284019	A1
23.	NCT05232942	Hospital Clínico Universitario de Valladolid (2022): PI 20-1687 - Monoclonal Antibody Duration of REsponse in MIgraine After Treatment Interruption (NCT05232942). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05232942	A5
24.	NCT04989413	Hospital Israelita Albert Einstein|Industria Farmacêutica Health Meds (2021): HIAE CAMTREA Protocol - Cannabidiol 133mg + Cannabigerol 66mg + Tetrahydrocannabinol 4mg vs Placebo as Adjuvant	A2

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
		Treatment in Chronic Migraine (NCT04989413). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04989413	
25.	NCT04628429	Medical University of Vienna (2020): EK Nr:1910/2020 - CGRP Inhibition, Autonomic Function, and Migraine (NCT04628429). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04628429	A5
26.	NCT04417361	University of California, San Francisco|Eli Lilly, Company (2020): 19-29340|P0541760 - Galcanezumab for Vestibular Migraine (NCT04417361). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417361	A1

Tabelle 6-7: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Galcanezumab

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1.	2021-006176-16	Charité - Universitätsmedizin Berlin (2022): I5Q-NS-O001 - Definition of neuroimaging and laboratory biomarkers as possible predictors for treatment response to Galcanezumab in high-frequency episodic migraine (PREDICT) (2021-006176-16). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006176-16	A4
2.	2015-001884-38	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAJ - A Phase 3, Long-Term, Open-Label Safety Study of LY2951742 in Patients with Migraine (2015-001884-38). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001884-38	A3
3.	2014-005429-11	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAM - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 with a Long-Term Open-Label Extension in Patients with Chronic Cluster Headache (2014-005429-11). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005429-11	A1
4.	2015-000149-22	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAL - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Cluster Headache (2015-000149-22). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000149-22	A1
5.	2015-005234-21	Eli Lilly, Company (2016): I5Q-MC-CGAR - A Phase 3b Multicenter, Single-Arm, Open-Label Safety Study of LY2951742 (galcanezumab) in Patients with Episodic or Chronic Cluster Headache (2015-005234-21). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005234-21	A1
6.	2015-001883-21 REGAIN	Eli Lilly, Company (2016): I5Q-MC-CGAI - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine - the REGAIN Study (2015-001883-21). URL:	E/A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001883-21	
7.	2015-001882-17 EVOLVE-2	Eli Lilly, Company (2016): I5Q-MC-CGAH - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study (2015-001882-17). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001882-17	E/A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
8.	2018-000600-42 CONQUER	Eli Lilly, Company (2018): I5Q-MC-CGAW - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adults with Treatment-Resistant Migraine - The CONQUER Study (2018-000600-42). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000600-42	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
9.	2018-004622-28	Eli Lilly, Company (2021): I5Q-MC-CGAT - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adolescent Patients 12 to 17 Years of Age with Chronic Migraine – the REBUILD-2 Study (2018-004622-28). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004622-28	A1
10.	2017-004351-23	Eli Lilly, Company (2021): I5Q-MC-CGAS - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Patients 6 to 17 Years of Age with Episodic Migraine – the REBUILD-1 Study (2017-004351-23). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004351-23	A1

Tabelle 6-8: ICTRP – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Galcanezumab

#	Studie	Titel	Ein-/Ausschluss
1.	NCT04179474	Allergan (2019): 3110-108-002 - A Phase 1b, Two-Part, Open-Label, Fixed-Sequence, Safety, Tolerability and Drug-Drug Interaction Study Between Single Dose Erenumab or Galcanezumab and Multiple Dose Ubrogepant in Participants With Migraine (NCT04179474). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179474	A1
2.	NCT05281770	Austrian Migraine Registry Collaboration (2021): EK Nr: 1122/2021 - Non-interventional Study of the Austrian Headache Society: Monoclonal CGRP Antibodies for Migraine Prevention a Nationwide Real Life Study (NCT05281770). Stand des Eintrags: 16 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05281770	A5
3.	NCT04271202	Beth Israel Deaconess Medical Center (2020): 2019P001081 - Novel Insight Into Migraine Pathophysiolgy and Galcanezumab Mechanisms of Action (NCT04271202). Stand des Eintrags: 28 March 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04271202	A5

4.	NCT04803513	Campus Bio-Medico University No (2021): IRB Number;GARLIT - Observational Study on the Efficacy, Safety, and Tolerability of GAlcanezumab in Real Life Migraine Patients in ITaly (GARLIT) (NCT04803513). Stand des Eintrags: 29 March 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04803513	A5
5.	2021-006176-16	Charité - Universitätsmedizin Berlin (2022): I5Q-NS-O001 - Definition of neuroimaging and laboratory biomarkers as possible predictors for treatment response to Galcanezumab in high-frequency episodic migraine (PREDICT) - PREDICT (EUCTR2021-006176-16-DE). Stand des Eintrags: 30 May 2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006176-16	A4
6.	NCT04158752	Duke University (2019): Pro00103776 - Anti-CGRP Neutralizing Antibody for Modulation of Neurogenic Inflammation in Trigeminal and Glossopharyngeal Pain Associated With Small Fiber Neuropathy/Fibromyalgia (NCT04158752). Stand des Eintrags: 4 October 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04158752	A1
7.	CTRI/2019/06/019798	Eli Lilly, Company India Pvt Ltd (2019): NCT03963232;Protocol I5Q-MC-CGAX version dated 29-Sep-2018 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Galcanezumab in Patients with Episodic Migraine (EM). (CTRI/2019/06/019798). Stand des Eintrags: 24 November 2021. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=34582	A7, keine Daten vorhanden
8.	NCT01337596	Eli Lilly, Company (2011): I5Q-MC-CGAA;14248 - A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Single, Escalating Subcutaneous Doses of LY2951742 in Healthy Volunteers (NCT01337596). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01337596	A1
9.	NCT01625988	Eli Lilly, Company (2012): ART-01;ART-01 - A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Migraine (NCT01625988). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01625988	A2
10.	NCT02192190	Eli Lilly, Company (2014): I5Q-MC-CGAF;15515 - A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled Trial of LY2951742 in Patients With Mild to Moderate Osteoarthritis Pain of the Knee (NCT02192190). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02192190	A3
11.	NCT02163993	Eli Lilly, Company (2014): I5Q-MC-CGAB;15414 - A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine (NCT02163993). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02163993	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
12.	NCT02104765	Eli Lilly, Company (2014): I5Q-MC-CGAE;15435 - A Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2951742 Administered Subcutaneously to Japanese and Caucasian	A1

		Healthy Subjects (NCT02104765). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02104765	
13.	2015-001883-21 REGAIN	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAI - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled
Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine - the REGAIN Study - REGAIN (EUCTR2015-001883-21-NL). Stand des Eintrags: 8 October 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001883-21	E/A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
14.	NCT02614183 EVOLVE-1	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAG;15767 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Migraine - the EVOLVE-1 Study (NCT02614183). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614183	E/A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
15.	NCT02614287	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAJ;2015-001884-38;15770 - A Phase 3, Long-Term, Open-Label Safety Study of LY2951742 in Patients With Migraine (NCT02614287). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614287	A3
16.	NCT02614196 EVOLVE-2	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAH;2015-001882-17;15768 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study (NCT02614196). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614196	E/A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
17.	NCT02614261 REGAIN	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAI;2015-001883-21;15769 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Chronic Migraine - the REGAIN Study (NCT02614261). Stand des Eintrags: 24 August 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614261	E/A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
18.	2015-001884-38	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAJ - A Phase 3, Long-Term, Open-Label Safety Study of LY2951742 in Patients with Migraine. (EUCTR2015-001884-38-HU). Stand des Eintrags: 15 October 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001884-38	A3
19.	NCT02576951	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAO;16084 - Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2951742 in Healthy Subjects Following a Subcutaneous Administration of a Lyophilized Formulation or a Solution Formulation (NCT02576951). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576951	A1
20.	NCT02438826	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAM;2014-005429-11;15781 - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of : Galcanezumab (LY2951742) With a Long-Term Open-Label Extension in Patients With Chronic Cluster Headache (NCT02438826). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02438826	A1

21.	2014-005429-11	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAM - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 with a Long-Term Open-Label Extension in Patients with Chronic Cluster Headache - I5Q-MC-CGAM (EUCTR2014-005429-11-GB). Stand des Eintrags: 16 December 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005429-11	A1
22.	NCT02397473	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAL;2015-000149-22;15780 - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Cluster Headache (NCT02397473). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02397473	A1
23.	2015-000149-22	Eli Lilly, Company (2015): I5Q-MC-CGAL - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Cluster Headache (EUCTR2015-000149-22-DE). Stand des Eintrags: 28 February 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000149-22	A1
24.	NCT02959177	Eli Lilly, Company (2016): I5Q-JE-CGAN;15796 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Japanese Patients With Episodic Migraine (NCT02959177). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02959177	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
25.	NCT02959190	Eli Lilly, Company (2016): I5Q-JE-CGAP;16108 - A Phase 3, Long-Term, Open-Label Safety Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Japanese Patients With Migraine (NCT02959190). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02959190	A3
26.	NCT02836613	Eli Lilly, Company (2016): I5Q-MC-CGAQ;16203 - Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2951742 (Galcanezumab) in Healthy Subjects Following Subcutaneous Administration of LY2951742 (Galcanezumab) Solution in a Prefilled Syringe or an Autoinjector (NCT02836613). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02836613	A1
27.	NCT02797951	Eli Lilly, Company (2016): I5Q-MC-CGAR;2015-005234-21;16351 - A Phase 3b Multicenter, Single-Arm, Open-Label Safety Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Patients With Episodic or Chronic Cluster Headache (NCT02797951). Stand des Eintrags: 22 February 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02797951	A5
28.	NCT02766517	Eli Lilly, Company (2016): I5Q-MC-S001;16235 - LY2951742 Biomarker Study in Patients With Migraine (NCT02766517). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02766517	A4
29.	2015-001882-17 EVOLVE-2	Eli Lilly, Company (2016): I5Q-MC-CGAH;2015-001882-17-NL - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study - EVOLVE-2 (EUCTR2015-001882-17-CZ). Stand des Eintrags: 28	E/A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation

		February 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001882-17	
30.	2015-001883-21 REGAIN	Eli Lilly, Company (2016): I5Q-MC-CGAI;2015-001883-21-NL - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled
Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine - the REGAIN Study - REGAIN (EUCTR2015-001883-21-GB). Stand des Eintrags: 28 February 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001883-21	E/A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
31.	2015-001883-21 REGAIN Dublette (s. Nr. 320)	Eli Lilly, Company (2016): I5Q-MC-CGAI;2015-001883-21-NL - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled
Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine - the REGAIN Study - REGAIN (EUCTR2015-001883-21-CZ). Stand des Eintrags: 28 February 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001883-21	E/A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
32.	NCT03559257 CONQUER	Eli Lilly, Company (2018): I5Q-MC-CGAW;2018-000600-42;16670 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adults With Treatment-Resistant Migraine - the CONQUER Study (NCT03559257). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559257	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
33.	2018-000600-42 CONQUER	Eli Lilly, Company (2018): I5Q-MC-CGAW;2018-000600-42-FR - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adults with Treatment-Resistant Migraine - The CONQUER Study - I5Q-MC-CGAW (EUCTR2018-000600-42-DE). Stand des Eintrags: 28 February 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000600-42	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
34.	2018-000600-42 CONQUER (Dublette, s. Nr. 33)	Eli Lilly, Company (2018): I5Q-MC-CGAW - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adults with Treatment-Resistant Migraine - The CONQUER Study - I5Q-MC-CGAW (EUCTR2018-000600-42-FR). Stand des Eintrags: 10 December 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000600-42	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
35.	NCT04085289	Eli Lilly, Company (2019): I5Q-MC-CGAY;17057 - A Randomized, Placebo-Controlled, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Galcanezumab in Healthy Chinese Subjects (NCT04085289). Stand des Eintrags: 12 April 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04085289	A1
36.	NCT03963232	Eli Lilly, Company (2019): I5Q-MC-CGAX;17054 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine-the Persist Study (NCT03963232). Stand des Eintrags: 30 August 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03963232	A7, keine Daten vorhanden
37.	NCT04616326	Eli Lilly, Company (2020): 2018-004622-28;I5Q-MC-CGAT;16353 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adolescent Patients 12 to 17 Years of Age With Chronic Migraine - the REBUILD-2	A1

		Study (NCT04616326). Stand des Eintrags: 30 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04616326	
38.	2018-004622-28	Eli Lilly, Company (2020): I5Q-MC-CGAT - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adolescent Patients 12 to 17 Years of Age with Chronic Migraine – the REBUILD-2 Study - REBUILD-2 (EUCTR2018-004622-28-DK). Stand des Eintrags: 6 December 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004622-28	A1
39.	NCT04294147	Eli Lilly, Company (2020): I5Q-MC-CGBC;17590 - A Phase 4 Single-Blind Study of Gastrointestinal Transit Time in Adult Patients With Migraine Before and After Initiation of a mAb CGRP Antagonist (NCT04294147). Stand des Eintrags: 29 March 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04294147	A5
40.	NCT05127486	Eli Lilly, Company (2021): I5Q-MC-CGBD;18256 - A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant in Adult Participants With Episodic Migraine (NCT05127486). Stand des Eintrags: 30 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05127486	A3
41.	JapicCTI-163428	Eli Lilly Japan K.K. (2016): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Japanese Patients with Episodic Migraine (JPRN-JapicCTI-163428). Stand des Eintrags: 16 July 2019. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163428	A1, keine Analyse der bewertungsrelevanten Subpopulation
42.	JapicCTI-163430	Eli Lilly Japan K.K. (2016): A Phase 3, Long-Term, Open-Label Safety Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Japanese Patients with Migraine (JPRN-JapicCTI-163430). Stand des Eintrags: 16 July 2019. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163430	A5
43.	NCT05284019	H. Lundbeck A/S (2022): 19766N - An Exploratory, Prospective, Randomized, Pragmatic Open Label Cohort Study to Evaluate the Comparative Effectiveness of Eptinezumab in the United States (NCT05284019). Stand des Eintrags: 21 March 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05284019	A2
44.	NCT04628429	Medical University of Vienna (2020): EK Nr:1910/2020 - Autonomic Functions in Migraine Patients as a Function of Migraine Status and CGRP Inhibition (NCT04628429). Stand des Eintrags: 19 April 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04628429	A5
45.	NCT04417361	University of California, San Francisco (2020): P0541760;19-29340 - A Pilot Trial of Galcanezumab for Vestibular Migraine (NCT04417361). Stand des Eintrags: 4 April 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04417361	A1

Anhang-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Detaillierte Angaben zur Studienmethodik der Studie DELIVER finden sich im entsprechenden Anhang in Modul 4.

Tabelle 6-9 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBERTY aus Modul 4 des Erenumab-Dossiers [3]

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel dieser Studie bestand darin, die Sicherheit und Wirksamkeit von AMG334 (Erenumab) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit episodischer Migräne zu bestimmen, bei denen bereits 2 – 4 prophylaktische Therapien nicht erfolgreich waren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	12-wöchige, randomisierte, multizentrische, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie mit 2 Behandlungs-armen bei Patienten mit episodischer Migräne und 2-4 fehlgeschlagenen prophylaktischen Therapien in der Anamnese.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1</u> Vor Einschluss des ersten Patienten: Veränderung der Dosis von 70 mg zu 140 mg und Änderung der Fallzahl entsprechend der aktualisierten Fallzahlkalkulation. <u>Amendment 2</u> Nach Abschluss der Rekrutierung: Aufgrund einer HTA-Beratung und wegen des EU-weiten Harmonisierungsverfahrens für Amitriptylin wurde eine zusätzliche explorative Analyse aufgenommen. Von dieser Änderung waren weder das primäre Ziel, noch die Population oder primäre und sekundäre Endpunkte der Studie betroffen. <u>Amendment 3</u> Verlängerung der OLE Phase
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Erwachsene: Alter > 18 - <65 Jahre Dokumentierte Migräne in der Vorgeschichte über mindestens 12 Monate vor dem Screening entsprechend der International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-12) Durchschnittlich 4 bis 14 Tage/Monate mit Migränesymptomen (basierend auf den ICHD-12-Kriterien) über die letzten 3 Monate vor dem Screening basierend auf entsprechenden Berichten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<15 Tage/Monat mit Kopfschmerzsymptomen (d. h. Migräne und andere als Migräne) Die Patienten müssen: - 2-4 der folgenden prophylaktischen Migränebehandlungen fehlgeschlagen: Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin, Valproat/Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan, lokal angewandte Produkte (z. B. Oxeteron oder Pizotifen) - Therapieversagen auf eine UND Therapieversagen auf oder keine Eignung für eine zweite der folgenden Substanzen: Propranolol ODER Metoprolol, Topiramat, Flunarizin - Therapieversagen auf oder keine Eignung für Valproat oder Divalproex Dabei sind die folgenden Definitionen anzuwenden: Therapieversagen aufgrund von mangelnder Wirksamkeit ist definiert als „keine bedeutsame Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit nach Einnahme der entsprechenden Medikation für eine adäquate Zeit (mindestens 2 bis 3 Monate werden von den Behandlungsleitlinien der European Headache Federation empfohlen) in allgemein anerkannten Dosierungen basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes innerhalb der letzte 5 Jahre vor dem Screening“ Therapieversagen aufgrund von mangelnder Verträglichkeit ist definiert als „dokumentierter Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse durch das entsprechende Arzneimittel zu irgendeiner Zeit vor der Studie“ „Nicht geeignet“ zum Zwecke der Studie ist definiert als „der Patient wird aus medizinischen Gründen für eine Therapie als nicht geeignet betrachtet, solche Gründe können Kontraindikationen oder Vorsichtsmaßnahmen im lokalen Label, nationalen Leitlinien oder anderer lokal bindender Dokumente oder anderer medizinisch relevante Gründe“, bestätigt durch den behandelnden Arzt. Während der Baseline-Phase: Migränehäufigkeit liegt zwischen 4 bis 14 Migränetagen, bestätigt durch das elektronische Migränetagebuch (eDiary) Mindestens 80%ige Compliance beim Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs. <u>Ausschlusskriterien:</u> Älter als 50 Jahre bei Ausbruch der Migräne Unfähig, die Migräne von anderen Kopfschmerzen zu unterscheiden Cluster-Kopfschmerz oder hemiplegischer Migränekopfschmerz in der Vorgeschichte Therapieversagen auf bereits mehr als 4 der folgenden prophylaktische Migränetherapien: - Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin, Valproat/Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin, Lisinopril, Candesartan, lokal angewandte Produkte (z. B. Oxeteron oder Pizotifen)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anwendung einer medikamentösen Migräneprophylaxe innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder eines Migräne-Medizinprodukts oder einer Anwendung innerhalb eines Monats vor Beginn der Baseline-Phase oder während der Baseline-Phase Vorangegangene Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A im Kopf- oder Nackenbereich (einschließlich kosmetischer oder anderer zugelassener Indikationen für Botox®) innerhalb von 4 Monaten vor Beginn der Baseline-Phase Anwendung eines der folgenden Arzneimittel unabhängig von der Indikation ein Monate vor Beginn der Baseline-Phase oder während der Baseline-Phase: - Ergotamine oder Triptane an ≥ 10 Tagen/ Monat oder - Einfache Schmerzmittel (NSAIDs, Acetaminophen, Paracetamol) an ≥ 15 Tagen/ Monat oder - Opioid- oder butalbitalhaltige Schmerzmitteln an ≥ 4 Tagen/Monat Falls während der Studie eine durch das Studiendesign ausgeschlossene Medikation oder Medizinprodukt (z.B. okzipitale Nervenstimulatoren, transkranielle Magnet-stimulation) benötigt wird Aktive chronische Schmerzsyndrome (z.B. Fibromyalgie oder chronischer Beckenschmerz) Vorliegen einer schweren psychiatrischen Erkrankung (wie Schizophrenie, bipolare Störung oder Typ-B-Persönlichkeitsstörung, welche die Fähigkeit, klinische Ergebnisse richtig zu berichten, beeinträchtigen) – aktuell oder in der Vorgeschichte Vorliegen von Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening, basierend auf der Krankenakte oder vom Patienten selbst berichtet Aktuelles Vorliegen einer Depression basierend auf einem BDI-II Gesamtscore von >19 beim Screening. Patienten mit einer Angststörung und/oder einer Depression dürfen an der Studie teilnehmen, sofern sie von ihrem Prüfarzt als stabil eingeschätzt werden und nicht mehr als eine Medikation pro Erkrankung einnehmen. Diese Patienten müssen über 3 Monate vor Beginn der Baseline-Phase auf einer stabilen Dosis eingestellt sein. Vorgeschichte einer Anfallserkrankung oder andere schwerwiegende neurologische Erkrankungen außer Migräne Auswahl „JA“ bei Item 4 oder 5 im Abschnitt Suizidgedanken auf der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), wenn diese Gedanken in den vergangenen 6 Monaten auftraten oder „JA“ bei irgendeinem Item im Abschnitt Suizidales Verhalten außer „Non-Suicidal Self-Injurious Behavior“, wenn dieses Verhalten in den vergangenen 2 Jahren auftrat. Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina pectoris oder Koronararterien-Bypass Operation oder andere Revaskularisationsoperationen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Diagnostizierte Anomalien im EKG-, die ein bedeutsames Sicherheitsrisiko für Studienteilnehmer darstellen – aktuell oder in der Vorgeschichte Vorgeschichte einer Malignität eines Organsystems (außer Basalzellkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ), behandelt oder unbehandelt, innerhalb der letzten 5 Jahre, unabhängig davon, ob es Anhaltspunkte für lokales Wiederauftreten oder Metastasen gibt Lebererkrankung aus der Vorgeschichte oder Gesamtbilirubin ≥2×ULN oder ALT oder AST ≥3xULN, festgestellt durch das Zentrallabor beim Screening Schwangere oder stillende Frauen Gebärfähige Frauen, definiert als alle Frauen, die physiologisch dazu in der Lage sind, schwanger zu werden außer sie wenden eine hoch effektive Methode der Kontrazeption während der Behandlung mit und für 110 Tage nach Beendigung der Applikation der Studienmedikation, an. Hoch effektive Kontrazeptionsmethoden schließen die folgenden ein: - Vollständige Abstinenz (wenn es im Einklang mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin steht). Periodische Abstinenz (z.B. nach Kalender, Ovulation, symptothermaler Methode, Post-Ovulation-Methoden) und Coitus interruptus stellen keine akzeptierten Methoden der Kontrazeption dar - Weibliche Sterilisation (operative bilaterale Ovariektomie mit oder ohne Hysterektomie), vollständige Hysterektomie oder Tubenligatur mindestens 6 Wochen vor Applikation der Studienmedikation. Bei Vorliegen einer Ovariektomie allein muss eine Untersuchung der Hormonlevel zum Ausschluss einer Schwangerschaft durchgeführt werden. - Männliche Sterilisation (mindestens 6 Monate vor dem Screening). Bei weiblichen Studienteilnehmern sollte der vasektomierte männliche Partner der einzige Partner sein. - Anwendung einer oralen (Östrogen und Progesteron), injizierten oder implantierten hormonellen Kontrazeptionsmethode oder Einsetzen eines Intrauterinpessars oder einer Hormonspirale oder andere Formen der hormonellen Kontrazeption mit vergleichbarer Wirksamkeit (Versagensrate < 1 %), z.B. Vaginalring oder Verhütungspflaster - Kommt eine orale Kontrazeptionsmethode zum Einsatz, sollte die Frau vor Einnahme der Studienmedikation mindestens über 3 Monate stabil eingestellt sein Frauen werden nach 12 Monaten natürlicher (spontaner) Amenorrhö mit einem passenden klinischen Profil (z.B. passendes Alter, vasomotorische Symptome) als postmenopausal und nicht gebärfähig betrachtet oder wenn sie eine operative bilaterale Ovariektomie (mit oder ohne Hysterektomie), vollständige Hysterektomie oder Tubenligatur mindestens 6 Wochen vor Applikation der Studienmedikation hatten. Bei Vorliegen einer Ovariektomie allein muss eine Untersuchung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hormonlevel zum Ausschluss einer Schwangerschaft durchgeführt werden. Einnahme anderer Prüfpräparate innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Studieneinschluss oder bevor der erwartete pharmakodynamische Effekt auf den Ausgangswert zurückgeht, je nach dem, was länger dauert Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation oder den Hilfsstoffen in der Vorgeschichte Jegliche frühere Exposition gegenüber Prüfpräparaten mit Wirkung auf CGRP einschließlich früherer AMG334-Studien Nach bestem Wissen des Patienten oder Prüfarztes ist es unwahrscheinlich, dass der Patient dazu in der Lage ist, alle vom Protokoll vorgegebenen Studienvisiten oder -prozeduren zu absolvieren und/oder alle nötigen Studienverfahren zu erfüllen (z.B. eigenständiges Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, Durchführung in 59 Studienzentren in folgenden 16 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Doppelblinde Behandlungsphase: Zwei Injektionen von jeweils 70 mg AMG334 (entsprechend einer Gesamtdosis von 140 mg) oder Placebo wurden bei jeder Dosierungsvisite (Tag 1, Wochen 4 und 8) durch qualifizierte Studienmitarbeiter appliziert. In der offenen Behandlungsphase werden zwei Injektionen von jeweils 70 mg AMG334 (entsprechend einer Gesamtdosis von 140 mg) bei jeder Dosierungsvisite (Wochen 12, 16, 20, 24 usw.) durch qualifizierte Studienmitarbeiter appliziert. Die Dosis des Prüfpräparats war fix und wurde nicht für einzelne Patienten während der Studie angepasst. Es gab keine zeitlichen Einschränkungen bei der Administration (z.B. zeitliche Nähe zu Mahlzeiten, Schlafenszeiten oder Aktivitäten)
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	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Erreichen einer mindestens 50%igen Reduktion der Migränetage/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase (50 %-Responderrate) vs. Baseline <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Veränderung der Migränetage/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Veränderung in der Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ des MPFID im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung in der Domäne „Physische Beeinträchtigung“ des MPFID im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Veränderung der Tage/Monat mit Akutmedikation für Migräne im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Erreichen einer mindestens 75%igen Reduktion der Migränetage/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase (75 %-Responderrate) vs. Baseline Erreichen einer 100 %igen Reduktion der Migränetage/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase (100 %-Responderrate) vs. Baseline Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Anti-Drug-Antikörpern in dieser Patientenpopulation Explorative Zielkriterien der doppelblinden Behandlungsphase: Veränderung der Migränetage/Monat von Baseline zu jedem Monat der doppelblinden Behandlungsphase Kumulative Veränderung der Migränetage/Monat zu Baseline während der gesamten doppelblinden Behandlungsphase Veränderung der Migräneattacken/Monat im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Veränderung der „Tage mit Beeinträchtigung“/Monat gemessen mit dem MPFID im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Veränderung im HIT6 im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Veränderung der EQ-5D-5L Lebensqualität im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Veränderung im WPAI-Headache Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der Aktivität und Subscores im letzten Monat (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase vs. Baseline Veränderung im BDI-II-Wert von Baseline bis Monat 3 Veränderung der CGRP-Blutwerte von Baseline bis Monat 3 als potenzieller PD Biomarker in Korrelation mit Wirksamkeitsendpunkten Subgruppenanalyse des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte an Monat 3 bei Patienten mit Therapieversagen auf oder nicht-Eignung für multiple spezifische Prophylaktika (Propranolol oder Metoprolol, Topiramat, Flunarizin, Amitriptylin und Valproat) Explorative Zielkriterien in der offenen Phase: Veränderung der Migränetage/Monat von Baseline in der offenen Phase, Erreichen einer mindestens 50/75/100 %igen Reduktion der Migränetage/Monat von Baseline in der offenen Phase (50/75/100 %-Responderrate)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung der Scores des MPFID, HIT-6, EQ-5D-5L, WPAI-Headache und BDI-II von Baseline in der offenen Phase Veränderung der Migränetage/Monat von Woche 12 bis 24 bei Patienten, die von Placebo auf AMG334 140 mg wechseln Erreichen einer mindestens 50%igen Reduktion der Migränetage/Monat von Woche 12 bis 24 bei Patienten, die von Placebo auf AMG334 140 mg wechseln Veränderung in der Domäne „Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten“ des MPFID von Woche 12 bis 24 bei Patienten, die von Placebo auf AMG334 140 mg wechseln Veränderung in der Domäne „Physische Beeinträchtigung“ des MPFID von Woche 12 bis 24 bei Patienten, die von Placebo auf AMG334 140 mg wechseln Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Anti-Drug-Antikörpern
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einem zweiseitigen alpha-Level von 0,05, mit 90 %iger Power, werden 220 Patienten (n=110 pro Behandlungsgruppe) benötigt, um eine in etwa 20 %ige absolute Verbesserung der Responderrate – definiert als 50 %ige Reduktion der Migränetage – benötigt, wenn man von einer 18 %-Responderrate in der Placebogruppe ausgeht (äquivalent zu einer OR=2,8). Dieser Fallzahlberechnung lag die Annahme zugrunde, dass ein ähnlicher Behandlungseffekt wie in einer früheren AMG334-Studie zu episodischer Migräne erzielt werden soll.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend. Zwischenanalyse war keine geplant, die Studie wurde regelhaft zu Ende geführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern stratifiziert nach Migränetagen automatisiert, erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war nach der monatlichen Migränekopfschmerzhäufigkeit stratifiziert: 4-7 Migränetage/ Monat während der Baseline-Phase vs. 8-14 Migränetage/Monat während der Baseline-Phase.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Um sicherzustellen, dass die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen unverzerrt blieb und vor Patienten und Prüfärzten sowie deren Mitarbeitern geheim gehalten werden konnte, wurden die Randomisierungsnummern mit folgendem Vorgehen generiert. Eine Randomisierungsliste wurde vom Interactive Response Technology (IRT)-Provider unter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern stratifiziert nach Migränetagen automatisiert, erstellt. Diese Randomisierungsnummern sind mit den unterschiedlichen Behandlungsarmen verbunden und diese wiederum mit Medikationsnummern. Eine separate Medikationsliste wurde von oder unter der Verantwortlichkeit von Novartis Drug Supply Management unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Medikationsnummern zu Packungen mit dem Prüfpräparat automatisiert, erstellt. Der Randomisierungsplan für die Patienten wurde von einem Mitglied der Randomisierungsgruppe überprüft und freigegeben.
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?	Zur Visite 101 wurden alle Patienten mit einem IRT-System in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierungsliste wurde vom IRT-Provider erstellt. Der Prüfarzt oder sein Vertreter kontaktierte das IRT nachdem er bestätigt hatte, dass der Patienten alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Das IRT teilte dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die verwendet wurde, um den Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuordnen und um eine Medikationsnummer für das erste Paket an Studienmedikation für diesen Patienten zu bestimmen.
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?	Patienten, Prüfärzte, Endpunkterheber und Novartis-Personal sowie Beauftragte von ihnen blieben ab Randomisierung bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase und der primären Analyse gegenüber der Identität der Therapien verblindet. Dabei kamen die folgenden Methoden zum Einsatz: 1. Randomisierungsdaten wurden bis zur Entblindung streng vertraulich behandelt und waren für niemanden, der an der Studie beteiligt war, zugänglich, außer dem Randomisierungs-Office. 2. Die Identität der Therapien wurde geheim gehalten, indem beide Studienmedikationen identisch hinsichtlich Verpackung, Etikett, Einnahmeplan, Aussehen, Geschmack und Geruch waren. Eine vorzeitige Entblindung wäre nur vorgekommen, wenn für einen Patienten ein Notfall aufgetreten wäre.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe Punkt 2 bei Item 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Analyse des primären Endpunkts wurde die 50 %-Responderrate hinsichtlich der Anzahl an Migränetagen/Monat zwischen Baseline und Monat 3 zwischen den Behandlungsgruppen AMG334 vs. Placebo verglichen. Um den Zusammenhang zwischen der 50 %-Responderrate und der Behandlung bewerten zu können, wurde ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test angewandt, stratifiziert nach der Migränehäufigkeit (4-7 und 8-14 Migränetage/Monat) mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05. Der p-Wert des Tests

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sowie das geschätzte Odds Ratio zwischen AMG334 und Placebo mit dazugehörigem 95 %-Konfidenzintervall wurden berichtet. Patienten ohne Angaben zu Migränetagen/Monat an Monat 3 wurden als Non-Responder ausgewertet. Für die Sensitivitätsanalyse kamen zwei Modelle zum Einsatz: 1) Logistische Regression, wobei Patienten mit fehlenden Angaben zu Migränetagen/Monat an Monat 3 als Non-Responder imputiert wurden. 2) General linear mixed model (GLMM) ohne Imputation von fehlenden Angaben zu Migränetagen/Monat an Monat 3. Zusätzlich wurden multiple Imputationstechniken unter Anwendung von Missing-at-random- und Missing-not-at-random-Ansätzen eingesetzt um die Auswirkung fehlender Daten auf die Interpretation der Ergebnisse der doppelblinden Behandlungsphase abzuschätzen. Für die Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden die Responderraten analog zur Methode für den primären Endpunkt ausgewertet. Kontinuierliche Endpunkte wurden mit einem linearen Modell mit gemischten Effekten einschließlich Behandlungsgruppe, Baselinewert, Stratum, Visite und Interaktion der Behandlungsgruppe mit der Visite analysiert – ohne Imputation fehlender Werte. Für die Analysen der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen betroffener Patienten nach Systemorganklasse und Preferred Term pro Behandlungsgruppe in der doppelblinden Behandlungsphase ausgewertet. Veränderungen in Laborwerten und Vitalzeichen ab Baseline wurden pro Visite und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Inzidenz und Häufigkeit von Patienten, die Anti-AMG334-Antikörper entwickeln, wurde zu jeder Zeit tabellarisch pro Behandlungsgruppe für die doppelblinde Behandlungsphase dargestellt. Für die offene Behandlungsphase wurden an die Follow-Up-Zeit angepasste Inzidenzraten von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen insgesamt und pro randomisierte Behandlungsgruppe ausgegeben. Subgruppenanalysen (ggf. nach Altersgruppe, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht und Region) wurden für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Laborwerte und Vitalzeichen wurden über die Zeit zusammengefasst und als Shift-Tabellen ausgegeben. Die explorativen Endpunkte wurden während der doppelblinden Behandlungsphase wie folgt ausgewertet: Kontinuierliche Endpunkte wurden mit einem linearen Modell mit gemischten Effekten einschließlich Behandlungsgruppe, Baselinewert, Stratum, Visite und Interaktion der Behandlungsgruppe mit der Visite analysiert – ohne Imputation fehlender Werte. Der Behandlungsunterschied zwischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		AMG334 und Placebo wurde mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert berichtet. Für die Analyse der explorativen Endpunkte in der offenen Behandlungsphase wurde pro Behandlungsgruppe pro Visite deskriptive Statistik ausgegeben. Bei kontinuierlichen Endpunkte beinhaltet dies die Anzahl der Patienten, Mittelwert und Standardfehler. Bei kategoriellen Endpunkten wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Keine formalen Tests wurden durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden an Woche 12 in den folgenden Subgruppen analysiert: -Alter (<46 Jahre vs. ≥46 Jahre) -Geschlecht (weiblich vs. männlich) -Krankheitsschwere (4-7 vs. 8-14 Migränetage/Monat) Abgesehen von diesen und der Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse in der offenen Behandlungsphase (siehe 12a) waren keine weiteren Subgruppenanalysen a priori definiert. Sensitivitätsanalysen sind bereits unter 12a beschrieben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Abbildung
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gesamt: n=246 • AMG334: n=121 • Placebo: n=125 b) Gesamt: n=243 • AMG334: n=119 • Placebo: n=124 c) Gesamt: n=200 • AMG334: n=119 • Placebo: n=124
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	3 Patienten haben die Studie nach Randomisierung abgebrochen und keine Studienmedikation erhalten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening Phase: 0-2 Wochen Baseline-Phase: 4 Wochen Doppelblinde Behandlungsphase: 12 Wochen Offene Behandlungsphase: 156 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete gemäß Protokoll nach der Durchführung der letzten Visite für den letzten randomisierten Patienten.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

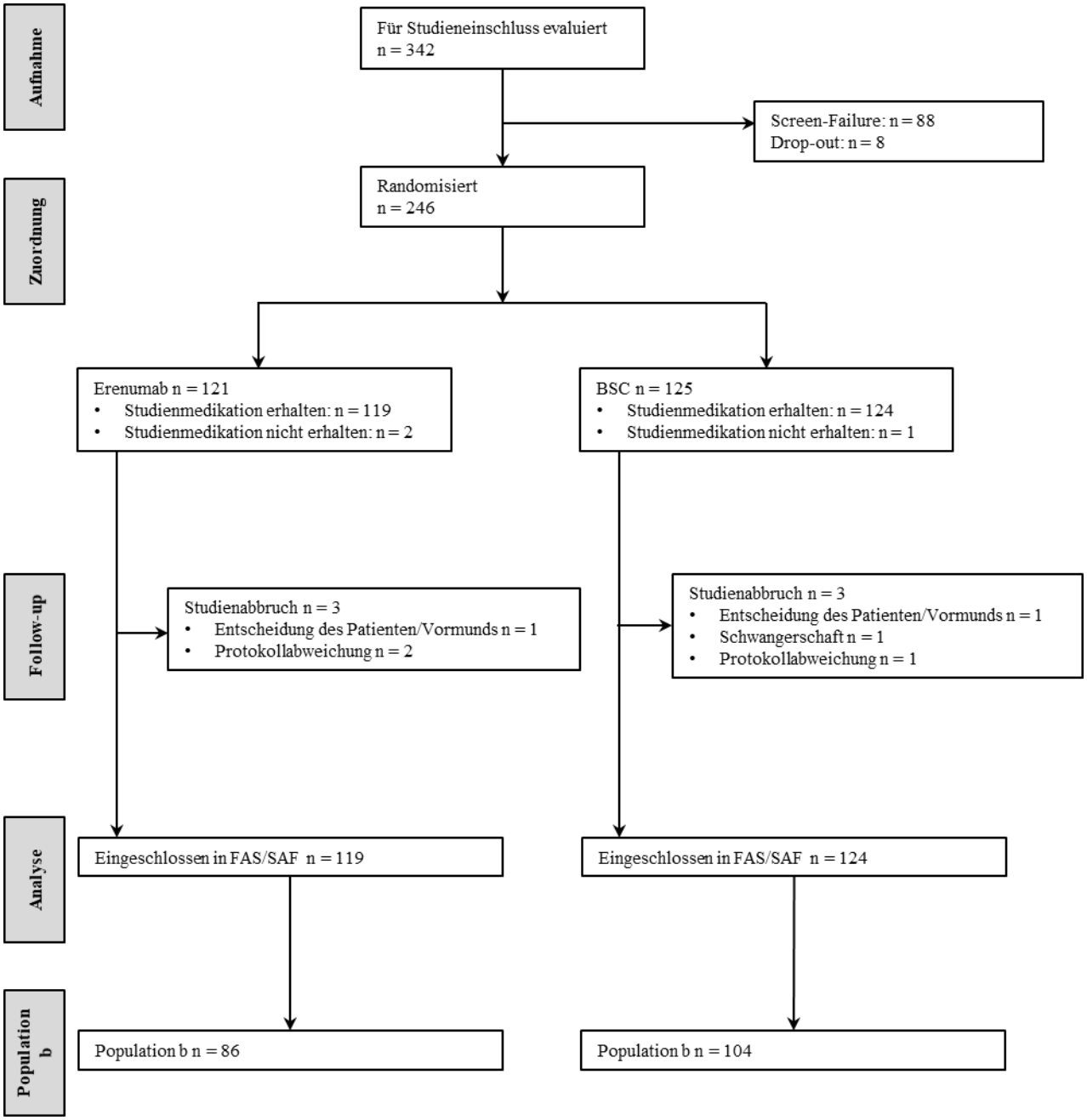


Abbildung 15: Flow-Chart der Studie LIBERTY (inklusive AMNOG Population b), aus [3]

Tabelle 6-10 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EVOLVE-1 (aus Modul 4 des Herstellerdossiers [64])

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Prüfung der Überlegenheit von Galcanezumab (120 oder 240 mg/Monat; mindestens eine Gabe) gegenüber Placebo in der Migräne-Prophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase 3 Studie. Randomisierte Zuteilung in die Behandlungsarme im Verhältnis 2:1:1 (Placebo : Galcanezumab 120 mg/Monat : Galcanezumab 240 mg/Monat) Aufteilung der Studie in 4 Perioden: • Periode 1: Screening-Phase (3 bis 45 Tage), Visite 1. • Periode 2: Prospektive Baseline-Phase zur Überprüfung der Eignung der Patienten (30 bis 40 Tage), Visite 2. • Periode 3: Doppelblinde Behandlungsperiode (6 Monate), Visite 3 bis 12. • Periode 4: Post-Treatment Follow-up (4 Monate), Visite 12 bis 14.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Für das Studienprotokoll liegen keine Amendments und zwei Addenda vor. Der SAP unterlag vor Entblindung Änderungen am 13. September 2016 (Version 2), am 17. Januar 2017 (Version 3) und am 25. April 2017 (Version 4). Nach Genehmigung des SAP Version 4 und vor Datenbankschluss und Entblindung wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt hinzugefügt (Ausschluss des Studienzentrums 128). Folgende wesentlichen Änderungen der statistischen Analysen wurden nach Genehmigung des SAP Version 4 und nach Entblindung durchgeführt: • Post-hoc-Analysen (Sensitivitätsanalysen, Responderanalysen, siehe Item 12b). • Da das ePRO Diary nicht die Kategorie „Unzureichende Wirksamkeit“ als Grund für einen Studienabbruch beinhaltete, wurden Patienten, die die Studie aufgrund von unzureichender Wirksamkeit abbrachen, manuell durch eine medizinische Prüfung der Kommentare zu den Studienabbrüchen identifiziert. • Gepoolte Analyse der Anzahl wöchentlicher Migränekopfschmerztage für die Behandlungsarme Galcanezumab 120 mg und 240 mg im ersten Monat aufgrund gleicher Anfangsdosis. • Änderung des statistischen Modells für Responderanalysen für den Role Function-Restrictive Domain Score des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Migräne-spezifischen Lebensqualitätsfragebogen, Version 2.1 (MSQ v2.1). • Änderung der Definition der Behandlungs-Compliance.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Haupteinschlusskriterien</u> • Männlich oder weiblich. • Im Alter von 18 bis 65 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. • Diagnose einer Migräne gemäß der International Headache Society (IHS) International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3rd edition beta guidelines (1.1 and 1.2) (ICHD-3 beta 2013) mit der Diagnose Migräne vor mindestens 1 Jahr vor Visite 1 und Auftreten der Migräne vor einem Alter von 50 Jahren. • Vor der Visite 1: durchschnittlich 4 bis 14 Migränekopfschmerztage und mindestens 2 Migräne-Attacken pro Monat innerhalb der letzten 3 Monate. • Von Visite 2 bis 3 (prospektive Baseline-Phase): 4 bis 14 Migränekopfschmerztage und mindestens 2 Migräne-Attacken. • Von Visite 2 bis 3 (prospektive Baseline-Phase): 80% Compliance hinsichtlich des electronic Patient-Reported Outcomes Diary (ePRO Diary). <u>Hauptausschlusskriterien</u> • Aktueller Einschluss in eine andere klinische Studie oder Erhalt einer Studienmedikation in den letzten 30 Tagen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum der längere ist, oder innerhalb von 6 Monaten bei unbekannter Halbwertszeit. • Vorherige Behandlung mit Galcanezumab oder einem anderen Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Antikörper. • Behandlung mit einem therapeutischen Antikörper (oder anderem CGRP Antikörper) innerhalb der letzten 12 Monate oder der Bedarf einer solchen Behandlung. • Aktuelle Einnahme einer Medikation oder anderen Behandlung zur Prophylaxe von Migränekopfschmerzen innerhalb von 30 Tagen vor Visite 2 (oder innerhalb von 4 Monaten vor Visite 2 für Clostridium-botulinum-Toxin Typ A oder B, verabreicht im Kopf- oder Nackenbereich). • Fehlendes Ansprechen auf mindestens 3 Wirkstoffklassen prophylaktischer Migränebehandlungen der Evidenzstufe A oder B. Behandlungen mit Arzneimitteln der Evidenzstufe A oder B schließen diejenigen ein, die in Tabelle 1 der American Academy of Neurology's Evidence-based Guidelines Update: Pharmacologic Treatment for Episodic

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Migraine Prevention in Adults gelistet werden sowie Botulinum-Toxin A oder B. • Vorgeschichte täglicher Dauerkopfschmerzen, Clusterkopfschmerzen oder Migräne-Unterformen einschließlich hemiplegische Migräne (sporadisch oder familiär), ophthalmische Migräne und Migräne mit Hirnstamm-Aura (Migräne vom Basilaris-Typ gemäß IHS ICHD-3 beta). • Andere Kopfschmerzformen als Migräne oder Spannungskopfschmerz (z.B. Clusterkopfschmerz oder Kopfschmerzen aufgrund von Medikamenten-Übergebrauch) in der Vorgeschichte gemäß IHS ICHD-3 beta innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung. • Anamnestisch mindestens 15 Kopfschmerztage (Migräne, wahrscheinliche Migräne oder jeder andere Kopfschmerz) pro Monat im Durchschnitt während der letzten 3 Monate oder der Verdacht auf eine chronische Migräne gemäß IHS ICHD-3 beta. • Einnahme von Opiaten oder Barbiturat-haltigen Schmerzmitteln > 2-mal pro Monat zur Behandlung von Schmerzen in mehr als 2 Monaten der letzten 6 Monate (Opiat-Einnahme in einer Notfallsituation konnte als Ausnahme gewertet werden). • Missbrauch/Abhängigkeit von Drogen oder Alkohol innerhalb eines Jahres vor Visite 1 oder aktueller Drogenmissbrauch oder Gebrauch von verordneten oder rezeptfreien Medikamenten, der auf einen Missbrauch/eine Abhängigkeit hinweist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Eli Lilly and Company. Diese Studie wird in 90 Zentren in 2 Ländern (USA und Kanada) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Galcanezumab 120 mg-Arm Anfangsdosis von 240 mg (gegeben als 2 subkutane Injektionen von jeweils 120 mg) zu Visite 3 (Monat 0), gefolgt von 120 mg als jeweils eine Injektion einmal im Monat zu Visite 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 1 bis 5). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird bei Verabreichung von nur einer Galcanezumab-Injektion, zusätzlich eine Placebo-Injektion verabreicht. Galcanezumab 240 mg-Arm Galcanezumab 240 mg (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 0 bis 5). Placebo-Arm Placebo (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 0 bis 5).
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	<u>Primärer Endpunkt</u> • Mittlere Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage während der Baseline. <u>Hauptsekundäre Endpunkte</u> • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 50% während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 75% während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von 100% während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung im Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 ggü. Baseline (gemittelt über Monate 4-6). Mittlere Veränderung der Anzahl an Migränekopfschmerztagen, die während der 6-monatigen Behandlungsperiode eine Medikation zur akuten Behandlung der Migräne oder des Kopfschmerzes erfordern, ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung im PGI-S Score (gemittelt über Monate 4-6). <u>Andere sekundäre Endpunkte</u> • Mittlere Veränderung der Anzahl monatlicher Kopfschmerztage während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung der Anzahl monatlicher mittelgradiger bis schwerer Kopfschmerztage während der 6-monatigen Behandlungsperiode. Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 30% während der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Kumulative Verteilung der monatlichen Ansprechraten der Migränekopfschmerztage während der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 50% ggü. Baseline (Kaplan-Meier-Analyse). Der erste Monat, in dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der mittleren Veränderung der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage zeigt und für alle nachfolgenden Monate bis Monat 6 aufrechterhalten wird. • Der erste Monat, in dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 50% zeigt und für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		alle nachfolgenden Monate bis zum Monat 6 aufrechterhalten wird. • Anteil der Patienten, welche die 50% Ansprechkriterien für mindestens 3 aufeinanderfolgende Monate bis zum Endpunkt des Patienten aufrechterhalten und Anteil der Patienten, welche die 50% Ansprechkriterien für 6 aufeinanderfolgende Monate während der Behandlungsperiode aufrechterhalten. 6-monatigen Behandlungsperiode) der folgenden monatlichen Untersuchungen: − Migränekopfschmerztage (gemäß ICHD). − Migräne-Attacken. − Migränekopfschmerzstunden. − Kopfschmerzstunden. − Schwere der verbleibenden Migräne. • Mittlere Selbsteinschätzung der Verbesserung der Erkrankung im Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Rating während der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Mittlere Veränderung zu Baseline der folgenden Untersuchungen: − Migraine Disability Assessment (MIDAS), Gesamtscore und individuelle Items im Monat 6. − Gesamtscore sowie Role Function-Preventive and Emotional Function Domain Scores des MSQ v2.1 (gemittelt über Monat 4-6). Analyse von: − Unerwünschten Ereignissen (UE), die unter Therapie auftreten. − Abbruchraten. − Vitalzeichen und Gewicht. − EKG. − Laboruntersuchungen. − Andere Sicherheitsparameter, einschließlich Suizidalität mittels der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). • Während der gesamten Studie: − Entwicklung und Auswirkungen von Antikörpern gegen das Medikament und neutralisierende Antikörper gegen Galcanezumab. • Serumkonzentrationen von Galcanezumab. • Plasmakonzentrationen von CGRP. • Während der Studienperiode 4: − Mittlere Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage zu Baseline.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		− Zeit bis zum ersten Verlust des Ansprechens innerhalb der Patientengruppe, welche die 50% Ansprechkriterien zum Ende der Behandlungsperiode erfüllten. − Zeit bis zum Beginn einer Behandlung zur Migräne-Prophylaxe. <u>Tertiäre Endpunkte</u> • Pharmakogenetik. • Beziehung zwischen CGRP-Konzentration zu Baseline und Wirksamkeit. • Mittlere Veränderung der mittleren Schwere des Schmerzes anderer chronischer Schmerzzustände zu Baseline. • Anteil an Patienten mit: − Verbesserung von mindestens 50% im MIDAS Gesamtscore. − Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 25,0. • Veränderung des Anteils der Migränekopfschmerztage, die eine Medikation zur akuten Behandlung der Migränekopfschmerzen oder anderer Kopfschmerzen erfordern, ggü. Baseline. • Veränderung der Anzahl der Migränekopfschmerztage ggü. Baseline mit: − Übelkeit und/oder Erbrechen. − Photophobie und Phonophobie. − Aura. − Von einer Aura zu unterscheidende prodromale Symptome.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufgrund fehlender geeigneter Schwellenwerte für die kategoriale Veränderung wurden die folgenden tertiären Endpunkte nicht ausgewertet (gemäß SAP Version 4): • Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 10,9. • Veränderung des Role Function-Preventive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 8,3. • Veränderung des Emotional Function Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 12,2. Folgender Endpunkt wurde stattdessen aufgenommen: • Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 25,0.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Studienpopulationsgröße betrug 825 Patienten, randomisiert im Verhältnis 2:1:1 in die Studienarme Placebo (ca. 413 Patienten), Galcanezumab 120 mg (ca. 206 Patienten) und Galcanezumab 240 mg (ca. 206 Patienten).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Für diese geschätzte Studienpopulationsgröße wurden eine Abbruchrate von 26% und eine Effektgröße von 0,33 im letzten Monat der 6-monatigen Behandlungsperiode angenommen. Unter diesen Annahmen wurde eine Teststärke von ca. 95% geschätzt, um einen Unterschied bei mindestens einer Galcanezumab Dosierung im Vergleich zu Placebo mittels einseitigem t-Test (Signifikanzlevel von 0,025, basierend auf Simulationen mittels Dunnett-Tests) zu detektieren. • • Die Annahmen beruhen auf Daten aus 2 doppelblinden, placebokontrollierten Phase 2 Studien mit Anpassungen in Hinblick auf eine längere Behandlungsperiode und einer größeren erwarteten Variabilität in Phase 3 Studien.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es fanden 2 Interimsanalysen statt: die erste Interimsanalyse wurde für die initiale Sicherheitsüberprüfung und Prüfung der klinischen Rechtfertigung (Futility) durch ein externes Data Monitoring Committee (DMC) durchgeführt; die zweite Interimsanalyse beinhaltete die finale Analyse des primären Endpunkts und weiterer wichtiger Wirksamkeitsendpunkt nachdem alle randomisierten Patienten die Möglichkeit hatten, die 6-monatige doppelblinde Behandlungsperiode zu beenden. Der Prüfarzt oder Lilly behielten sich eine vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme von Patienten vor. Lilly behielt sich einen Abbruch der Studie aus medizinischen Gründen, Sicherheitsgründen, zulassungstechnischen Gründen oder sonstigen Gründen im Einklang mit anwendbaren Gesetzen und Vorschriften sowie den Regelungen der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) vor. Patienten konnten sich jederzeit zur Beendigung der Studienteilnahme entscheiden. Eine detaillierte Darstellung der Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch findet sich im Studienprotokoll unter Abschnitt 7.1.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu einem Behandlungsarm folgte einer computergenerierten Zufallssequenz über ein Interactive Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:1:1 (Placebo : Galcanezumab 120 mg/Monat : Galcanezumab 240 mg/Monat). Patienten wurden nach Region und Migränehäufigkeit zu Studienbeginn (< 8 vs. ≥ 8 Migränekopfschmerztage/Monat) stratifiziert. Die 4 Regionen in der Studie umfassten die Ostküste der USA, die Westküste der USA, Puerto Rico, Kanada.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Verwendung der IWRS, um jedem Patienten die Prüfmedikation doppelverblindet zuzuteilen. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Nummer, welche auf der Verpackung der Prüfmedikation aufgedruckt war, durch das Studienpersonal des Prüfzentrums in das IWRS bestätigt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten alle Patienten 2 Injektionen zu den entsprechenden Applikationszeitpunkten. Falls nur eine Injektion mit Galcanezumab vorgesehen war, wurde zusätzlich eine Injektion mit Placebo verabreicht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte durch ein IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten: verblindet b) Behandler: verblindet c) Endpunkterheber: verblindet Verblindung erfolgte mittels IWRS. Das DMC und das damit assoziierte Statistical Analysis Center (SAC) hatten während der Studie Zugang zu den unverblindeten Daten (siehe Item 7b).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo war äußerlich nicht von Galcanezumab zu unterscheiden und wurde in typgleichen Spritzen verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Behandlungseffekte wurden basierend auf einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,025 (zweiseitigem Signifikanzlevel von 0,05) für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen erfasst. Unterschiede der Least Square Means (LS Means) wurden mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt. • Für Veränderungen kontinuierlicher Variablen mit Messwiederholungen im Vergleich zu Baseline erfolgte die Analyse mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures; MMRM) mit Termen für Behandlung, Region (nur bei Wirksamkeit), Monat, Interaktion von Behandlung mit Monat, Baselinewert und Interaktion von Baselinewert mit Monat. • Für andere kontinuierliche Variablen wurde die Veränderungen im Vergleich zu Baseline zum Last Observation Carried Forward (LOCF) Endpunkt mittels ANOVA oder ANCOVA mit Termen für Behandlung, Region (nur bei Wirksamkeit) und Baselinewert (nur bei ANCOVA) analysiert und statistische Vergleiche mittels Typ-III Sum-of-squares für LS Means durchgeführt. • Analyse binärer Variablen mit Messwiederholungen erfolgte mittels Generalized Linear Mixed Model mit SAS PROC GLIMMIX (als Pseudo-Likelihood-Based Mixed Effects Repeated Measures Analysis) und Termen für Behandlung, Monat, Interaktion von Behandlung mit Monat und Baselinewert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Für kategoriale Wirksamkeitsvariablen ohne Messwiederholungen wurden Vergleiche zwischen Behandlungsarmen mittels logistischer Regression zur Adjustierung von Covariaten oder mittels exaktem Test nach Fisher (Vergleich von Baselinewerten und Sicherheitsvariablen) durchgeführt. Terme der logistischen Regression waren Behandlung, Region und Baselinewert. • Ausgleich für Multiplizität erfolgte für den primären und die wesentlichen sekundären Endpunkte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für den primären Endpunkt waren gemäß statistischem Analyseplan Auswertungen für folgende Subgruppen vorgesehen: • Geschlecht (weiblich vs. männlich). • Ethnische Zugehörigkeit (amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner vs. weiß vs. andere). • Ethnizität (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch). • Monatliche Migränekopfschmerztage (< 8 vs. ≥ 8) zu Baseline. • Status der Behandlungsresistenz zu Baseline d.h. fehlendes Ansprechen auf 2 oder mehr Migräne-Prophylaxen (ja vs. nein). • • Auftreten von Aura zu Baseline (ja vs. nein).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Intention-To-Treat (ITT) Population der doppelblinden Behandlungsperiode a) Gesamt: N = 862 Patienten b) Gesamt: 858 Patienten Galcanezumab 120 mg: N = 213 Galcanezumab 240 mg: N = 212 Placebo: N = 433 c) Gesamt: 858 Patienten Galcanezumab 120 mg: N = 213 Galcanezumab 240 mg: N = 212 Placebo: N = 433
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden 4 randomisierte Patienten von der ITT Population ausgeschlossen, da diese keine Studienmedikation erhalten haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abbruchgründe während der doppelblinden Behandlungsperiode (ITT Population): Galcanezumab 120 mg (n = 36): Unerwünschtes Ereignis n = 9 Unzureichende Wirksamkeit n = 1 Lost to follow-up n = 9 Entscheidung des Arztes n = 3 Schwangerschaft n = 1 Protokollverletzung n = 2 Patientenwunsch n = 11 Galcanezumab 240 mg (n = 37): Unerwünschtes Ereignis n = 7 Unzureichende Wirksamkeit n = 2 Lost to follow-up n = 5 Entscheidung des Arztes n = 2 Schwangerschaft n = 3 Protokollverletzung n = 2 Patientenwunsch n = 16 Placebo (n = 82): Unerwünschtes Ereignis n = 10 Unzureichende Wirksamkeit n = 10 Lost to follow-up n = 18 Entscheidung des Arztes n = 7 Schwangerschaft n = 2 Protokollverletzung n = 2 Patientenwunsch n = 33
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 11. Januar 2016. • Abschluss der 6-monatigen doppelblinden Behandlungsperiode des letzten Patienten (letzte Visite): 22. März 2017. • Datenbankschluss für 6-monatige doppelblinde Behandlungsperiode: 28. April 2017. • Follow-up noch laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

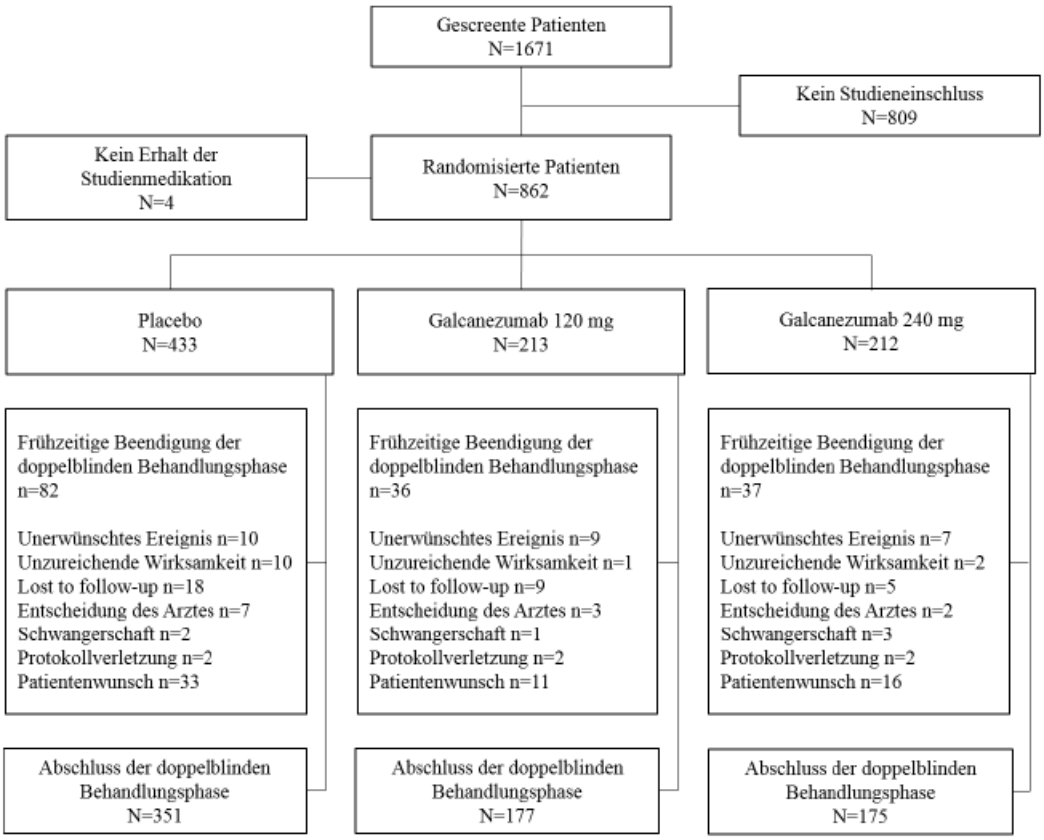


Abbildung 16: Flow-Chart der Studie EVOLVE-, aus [64]

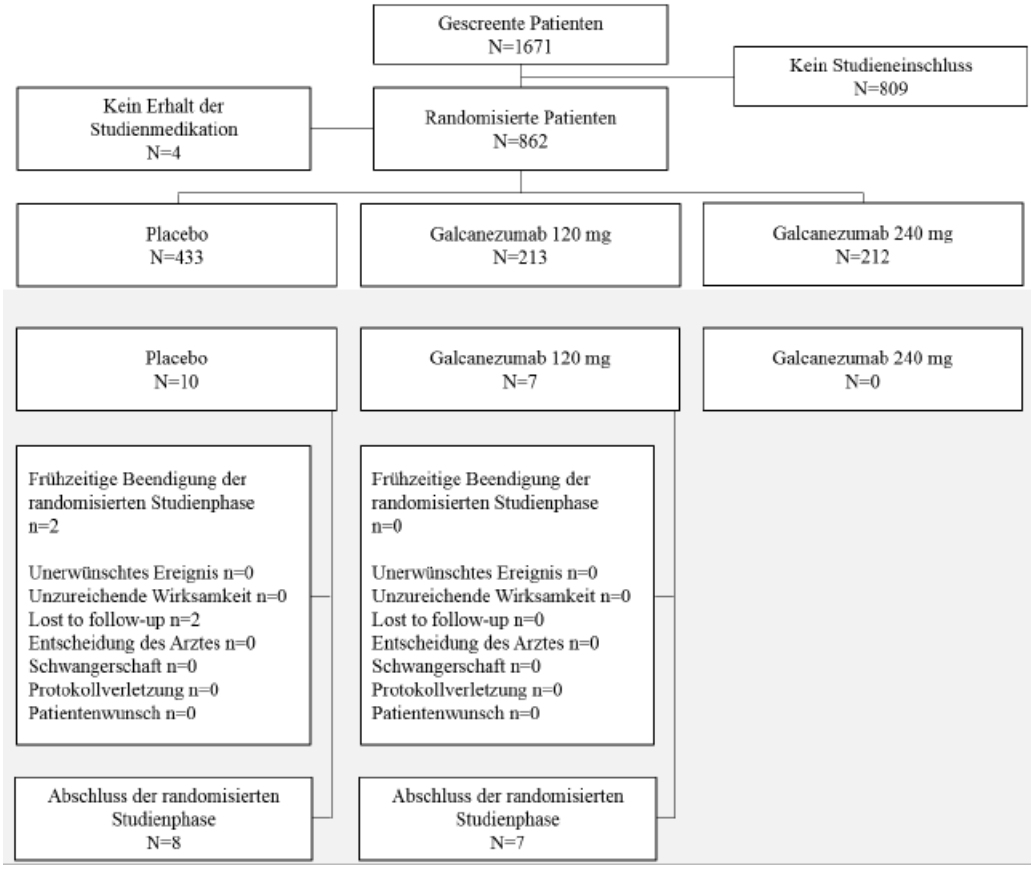


Abbildung 17: Flow-Chart der Studie EVOLVE-1 (AMNOG Population b), aus [64]

Tabelle 6-11 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EVOLVE-2 aus [64]

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Prüfung der Überlegenheit von Galcanezumab (120 oder 240 mg/Monat; mindestens eine Gabe) gegenüber Placebo in der Migräne-Prophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-3 Studie. Randomisierte Zuteilung in die Behandlungsarme im Verhältnis 2:1:1 (Placebo : Galcanezumab 120 mg/Monat : Galcanezumab 240 mg/Monat) Aufteilung der Studie in 4 Perioden: • Periode 1: Screening-Phase (3 bis 45 Tage), Visite 1. • Periode 2: Prospektive Baseline-Phase zur Überprüfung der Eignung der Patienten (30 bis 40 Tage), Visite 2. • Periode 3: Doppelblinde Behandlungsperiode (6 Monate), Visite 3 bis 12. • Periode 4: Post-Treatment Follow-up (4 Monate), Visite 12 bis 14.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Für das Studienprotokoll liegen 1 Amendment (Amendment (a)) und 5 Addenda (sowie 2 weitere, Addendum 3 und 6, die nicht in Kraft traten) vor. Für den Statistical Analysis Plan (SAP) wurden 3 Amendments durchgeführt. Die wesentlichen Änderungen des Studienprotokoll-Amendments (a) vom 22. Januar 2016 (Genehmigung nach Visite 1 des 1. Patienten, jedoch vor 1. Behandlung) waren wie folgt: • Ausschluss von Patienten mit Schlaganfall in der Vorgeschichte. • Aufnahme des Hinweises im Abschnitt 8.4.5, Safety Monitoring, dass neurologische Untersuchungen auf mögliche zerebrovaskuläre Ereignisse erfolgen sowie Anweisungen für ein geeignetes Follow-up. • Modifikation der Kriterien für den Abbruch der Studienteilnahme. • Der SAP unterlag vor Studienentblindung Änderungen am 13. September 2016 (Version 2), am 17. Januar 2017 (Version 3) und am 25. April 2017 (Version 4). • Folgende wesentlichen Änderungen der statistischen Analysen wurden nach Genehmigung des SAP, Version 4 und Studienentblindung durchgeführt: • Post-hoc-Analysen (Sensitivitätsanalysen, Responderanalysen, siehe Item 12b). • Da das ePRO Diary nicht die Kategorie „Unzureichende Wirksamkeit“ als Grund für einen Studienabbruch beinhaltete, wurden Patienten, die die Studie aufgrund von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unzureichender Wirksamkeit abbrachen, manuell durch eine medizinische Prüfung der Kommentare zu den Studienabbrüchen identifiziert. • Gepoolte Analyse der Anzahl wöchentlicher Migränekopfschmerztage für die Behandlungsarme Galcanezumab 120 mg und 240 mg im ersten Monat aufgrund gleicher Anfangsdosis. • Änderung des statistischen Modells für Responderanalysen für den Role Function-Restrictive Domain Score des Migräne-spezifischen Lebensqualitätsfragebogen, Version 2.1 (MSQ v2.1). • Änderung der Definition der Behandlungs-Compliance.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	• Haupteinschlusskriterien • Männlich oder weiblich. • Im Alter von 18 bis 65 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. • Diagnose einer Migräne gemäß der International Headache Society (IHS) International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3rd edition, beta guidelines (1.1 and 1.2) (ICHD-3 2013) mit der Diagnose Migräne vor mindestens 1 Jahr vor Visite 1 und Auftreten der Migräne vor einem Alter von 50 Jahren. • Vor der Visite 1: durchschnittlich 4 bis 14 Migränekopfschmerztage und mindestens 2 Migräne-Attacken pro Monat durchschnittlich innerhalb der letzten 3 Monate. • Von Visite 2 bis 3 (prospektive Baseline-Phase): 4 bis 14 Migränekopfschmerztage und mindestens 2 Migräne-Attacken. Von Visite 2 bis 3 (prospektive Baseline-Phase): 80% Compliance hinsichtlich des electronic Patient-Reported Outcomes Diary (ePRO Diary). • Hauptausschlusskriterien • Aktueller Einschluss in eine andere klinische Studie oder Erhalt einer Studienmedikation in den letzten 30 Tagen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum der längere ist, oder innerhalb von 6 Monaten bei unbekannter Halbwertszeit. • Vorherige Behandlung mit Galcanezumab oder einem anderen Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Antikörper. • Behandlung mit einem therapeutischen Antikörper (oder anderem CGRP Antikörper) innerhalb der letzten 12 Monate oder der Bedarf einer solchen Behandlung. • Aktuelle Einnahme einer medikamentösen oder anderen Migräne-Prophylaxe innerhalb von 30 Tagen vor Visite 2 (oder innerhalb von 4 Monaten vor Visite 2 für Clostridium-botulinum-Toxin Typ A oder B, verabreicht im Kopf- oder Nackenbereich) Fehlendes Ansprechen auf mindestens 3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirkstoffklassen prophylaktischer Migränebehandlungen der Evidenzstufe A oder B. Behandlungen mit Arzneimitteln der Evidenzstufe A oder B schließen diejenigen ein, die in Tabelle 1 der American Academy of Neurology's Evidence-based Guidelines Update: Pharmacologic Treatment for Episodic Migraine Prevention in Adults gelistet werden sowie Botulinum-Toxin A oder B. • Vorgeschichte täglicher Dauerkopfschmerzen, Clusterkopfschmerzen oder Migräne-Unterformen einschließlich hemiplegische Migräne (sporadisch oder familiär), ophthalmische Migräne und Migräne mit Hirnstamm-Aura (Migräne vom Basilaris-Typ gemäß IHS ICHD-3 beta). • Andere Kopfschmerzformen als Migräne oder Spannungskopfschmerz (z.B. Clusterkopfschmerz oder Kopfschmerzen aufgrund von Medikamenten-Übergebrauch) in der Vorgeschichte gemäß IHS ICHD-3 beta innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung. • Anamnestisch mindestens 15 Kopfschmerztage (Migräne, wahrscheinliche Migräne oder jeder andere Kopfschmerz) pro Monat im Durchschnitt während der letzten 3 Monate oder der Verdacht auf eine chronische Migräne gemäß IHS ICHD-3 beta. • Einnahme von Opiaten oder Barbiturat-haltigen Schmerzmitteln > 2-mal pro Monat zur Behandlung von Schmerzen in mehr als 2 Monaten der letzten 6 Monate (Opiat-Einnahme in einer Notfallsituation konnte als Ausnahme gewertet werden). • Missbrauch/Abhängigkeit von Drogen oder Alkohol innerhalb eines Jahres vor Visite 1 oder aktueller Drogenmissbrauch oder Gebrauch von verordneten oder rezeptfreien Medikamenten, der auf einen Missbrauch/eine Abhängigkeit hinweist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Eli Lilly and Company. Diese Studie wird in 109 Zentren in 11 Ländern (Argentinien, Tschechien, Deutschland, Israel, Mexiko, Niederlande, Spanien, Korea, Taiwan, Großbritannien, Vereinigte Staaten) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Galcanezumab 120 mg-Arm</u> Anfangsdosis von 240 mg (gegeben als 2 subkutane Injektionen von jeweils 120 mg) zu Visite 3 (Monat 0), gefolgt von 120 mg als jeweils eine Injektion einmal im Monat zu Visite 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 1 bis 5). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird bei Verabreichung von nur einer Galcanezumab-Injektion, zusätzlich eine Placebo-Injektion verabreicht. <u>Galcanezumab 240 mg-Arm</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Galcanezumab 240 mg (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 0 bis 5). Placebo-Arm Placebo (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5, 6, 7, 8 und 10 (entsprechend Monat 0 bis 5).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt • Mittlere Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. Hauptsekundäre Endpunkte • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 50% während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 75% während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von 100% während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung im Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2. ggü. Baseline (gemittelt über Monat 4-6). • Mittlere Veränderung der Anzahl an Migränekopfschmerztagen, die während der 6-monatigen Behandlungsperiode eine Medikation zur akuten Behandlung der Migräne oder des Kopfschmerzes erfordern, ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung im PGI-S Score (gemittelt über Monat 4-6). Andere sekundäre Endpunkte • Mittlere Veränderung der Anzahl monatlicher Kopfschmerztage während der 6-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung der Anzahl monatlicher mittelgradiger bis schwerer Kopfschmerztage während der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 30% während der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Kumulative Verteilung der monatlichen Ansprechtraten der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 50% ggü. Baseline (Kaplan-Meier-Analyse). • Der erste Monat, in dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der mittleren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage zeigt und für alle nachfolgenden Monate bis Monat 6 aufrechterhalten wird. • Der erste Monat, in dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 50% zeigt und für alle nachfolgenden Monate bis zum Monat 6 aufrechterhalten wird. • Anteil der Patienten, welche die 50% Ansprechkriterien für mindestens 3 aufeinanderfolgende Monate bis Ende der Behandlungsperiode aufrechterhalten und Anteil der Patienten, welche die 50% Ansprechkriterien für 6 aufeinanderfolgende Monate der Behandlungsperiode aufrechterhalten. • Mittlere Veränderung (während der 6-monatigen Behandlungsperiode) der folgenden monatlichen Untersuchungen: − Migränekopfschmerztage (gemäß ICHD). − Migräne-Attacken. − Migränekopfschmerzstunden. − Kopfschmerzstunden. − Schwere der verbleibenden Migräne. Mittlere Selbsteinschätzung im Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) während der 6-monatigen Behandlungsperiode. • Mittlere Veränderung zu Baseline der folgenden Untersuchungen: − Migraine Disability Assessment (MIDAS), Gesamtscore und individuelle Items im Monat 6. − Gesamtscore sowie Role Function-Preventive und Emotional Function Domain Scores des MSQ v2.1 (Mittelwert der Monate 4, 5 und 6). • Analyse von: − Unerwünschten Ereignissen (UE), die unter Therapie auftreten. − Abbruchraten. − Vitalzeichen und Gewicht. − EKG. − Laboruntersuchungen. − Andere Sicherheitsparameter, einschließlich Suizidalität mittels der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). • Während der gesamten Studie: − Entwicklung und Auswirkungen von Antikörpern gegen das Medikament und neutralisierende Antikörper gegen Galcanezumab. − Serumkonzentrationen von Galcanezumab. − Plasmakonzentrationen von CGRP. • Während der Studienperiode 4:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		− Mittlere Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage zu Baseline. − Zeit bis zum ersten Verlust des Ansprechens innerhalb der Patientengruppe, welche die 50% Ansprechkriterien zum Ende der Behandlungsperiode erfüllten. − Zeit bis zum Beginn einer Behandlung zur Migräne-Prophylaxe. <u>Tertiäre Endpunkte</u> • Pharmakogenetik. • Beziehung zwischen der CGRP-Konzentration zu Baseline und Wirksamkeit. • Mittlere Veränderung der mittleren Schwere des Schmerzes oder anderer chronischer Schmerzzustände zu Baseline. • Anteil an Patienten mit: − Verbesserung von mindestens 50% im MIDAS Gesamtscore. − Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 25,0. • Veränderung des Anteils der Migränekopfschmerztage, die eine Medikation zur akuten Behandlung der Migränekopfschmerzen oder anderer Kopfschmerzen erfordern, ggü. Baseline. • Veränderung der Anzahl der Migränekopfschmerztage ggü. Baseline mit: − Übelkeit und/oder Erbrechen. − Photophobie und Phonophobie. − Aura. − Von einer Aura zu unterscheidenden prodromalen Symptome.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufgrund fehlender geeigneter Schwellenwerte für die kategoriale Veränderung wurden die folgenden tertiären Endpunkte nicht ausgewertet (gemäß SAP Version 4): • Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 10,9. • Veränderung des Role Function-Preventive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 8,3. • Veränderung des Emotional Function Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 12,2. • Folgender Endpunkt wurde stattdessen aufgenommen: Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 25,0.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Studienpopulationsgröße betrug 825 Patienten, randomisiert im Verhältnis 2:1:1 in die Studienarme Placebo (ca.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		413 Patienten), Galcanezumab 120 mg (ca. 206 Patienten) und Galcanezumab 240 mg (ca. 206 Patienten). • Für diese geschätzte Studienpopulationsgröße wurden eine Abbruchrate von 26% und eine Effektgröße von 0,33 im letzten Monat der 6-monatigen Behandlungsperiode angenommen. Unter diesen Annahmen wurde eine Teststärke von ca. 95% geschätzt, um einen Unterschied bei mindestens einer Galcanezumab Dosierung im Vergleich zu Placebo mittels einseitigem t-Test (Signifikanzlevel von 0,025, basierend auf Simulationen mittels Dunnett-Tests) zu detektieren. • Die Annahmen beruhen auf Daten aus 2 doppelblinden, Placebokontrollierten Phase 2 Studien mit Anpassungen in Hinblick auf eine längere Behandlungsperiode und einer größeren erwarteten Variabilität in Phase 2 Studien.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es fanden 2 Interimsanalysen statt: die erste Interimsanalyse wurde für die initiale Sicherheitsüberprüfung und Prüfung der klinischen Rechtfertigung (Futility) durch ein externes Data Monitoring Committee (DMC) durchgeführt; die zweite Interimsanalyse beinhaltete die finale Analyse des primären Endpunkts und weiterer wichtiger Wirksamkeitsendpunkte nachdem alle randomisierten Patienten die Möglichkeit hatten, die 6-monatige doppelblinde Behandlungsperiode zu beenden. Der Prüfarzt oder Lilly behielten sich eine vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme von Patienten vor. Lilly behielt sich einen Abbruch der Studie aus medizinischen Gründen, Sicherheitsgründen, zulassungstechnischen Gründen oder sonstigen Gründen im Einklang mit anwendbaren Gesetzen und Vorschriften sowie den Regelungen der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) vor. Eine detaillierte Darstellung der Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch findet sich im Studienprotokoll unter Abschnitt 7.1.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu einem Behandlungsarm folgte einer computergenerierten Zufallssequenz über ein Interactive Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:1:1 (Placebo : Galcanezumab 120 mg/Monat : Galcanezumab 240 mg/Monat). Patienten wurden nach Region und Migränehäufigkeit zu Studienbeginn (< 8 vs. ≥ 8 Migränekopfschmerztage/Monat) stratifiziert. Die 3 Regionen in der Studie umfassten Nordamerika, Europa und andere.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Verwendung der IWRS, um jedem Patienten die Prüfmedikation doppelverblindet zuzuteilen. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Nummer, welche auf der Verpackung der Prüfmedikation aufgedruckt war, durch das Studienpersonal des Prüfzentrums in das IWRS bestätigt.

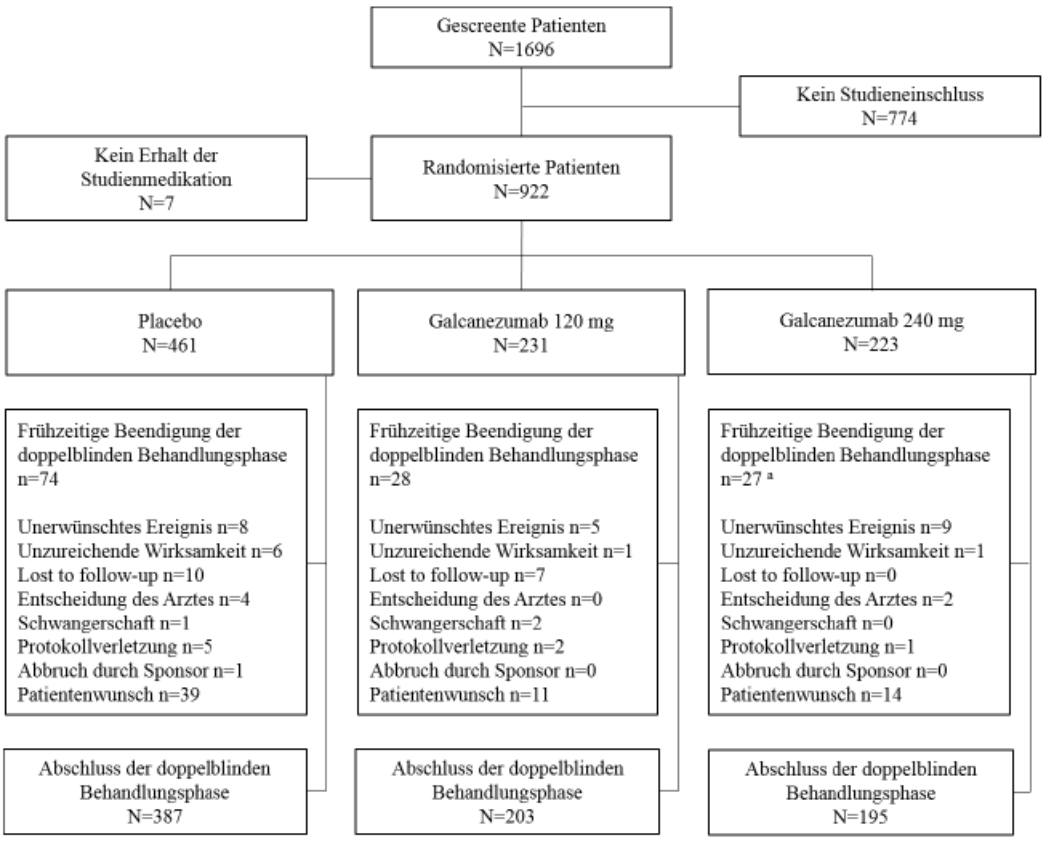
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten alle Patienten 2 Injektionen zu den entsprechenden Applikationszeitpunkten. Falls nur eine Injektion mit Galcanezumab vorgesehen war, wurde zusätzlich eine Injektion mit Placebo verabreicht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte durch ein IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten: verblindet b) Behandler: verblindet c) Endpunkterheber: verblindet Verblindung erfolgte mittels IWRS. Das DMC und das damit assoziierte Statistical Analysis Center (SAC) hatten während der Studie Zugang zu den unverblindeten Daten (siehe Item 7b).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo war äußerlich nicht von Galcanezumab zu unterscheiden und wurde in typgleichen Spritzen verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Behandlungseffekte wurden basierend auf einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,025 (zweiseitigem Signifikanzlevel von 0,05) für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen erfasst. Unterschiede der Least Square Means (LS Means) werden mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt. • Für Veränderungen kontinuierlicher Variablen mit Messwiederholungen im Vergleich zu Baseline erfolgte die Analyse mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures; MMRM) mit Termen für Behandlung, Region (nur bei Wirksamkeit), Monat, Interaktion von Behandlung mit Monat, Baselinewert und Interaktion von Baselinewert mit Monat. • Für andere kontinuierliche Variablen wurde die Veränderungen im Vergleich zu Baseline zum Last Observation Carried Forward (LOCF) Endpunkt mittels ANOVA oder ANCOVA mit Termen für Behandlung,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Region (nur bei Wirksamkeit) und Baselinewert (nur bei ANCOVA) analysiert und statistische Vergleiche mittels Typ-III Sum-of-squares für LS Means durchgeführt. • Analyse binärer Variablen mit Messwiederholungen erfolgten mittels Generalized Linear Mixed Model mit SAS PROC GLIMMIX (als Pseudo-Likelihood-Based Mixed Effects Repeated Measures Analysis) und Termen für Behandlung, Monat, Interaktion von Behandlung mit Monat und Baselinewert. • Für kategoriale Wirksamkeitsvariablen ohne Messwiederholungen wurden Vergleiche zwischen Behandlungsarmen mittels logistischer Regression zur Adjustierung von Covariaten (post-baseline Vergleiche zur Wirksamkeit) oder mittels exaktem Test nach Fisher (Vergleich von Baselinewerten und Sicherheitsvariablen) durchgeführt. Terme der logistischen Regression waren Behandlung, Region und Baselinewert. • Ausgleich für Multiplizität erfolgte für den primären und die wesentlichen sekundären Endpunkte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Für den primären Endpunkt waren gemäß statistischem Analyseplan Auswertungen für folgende Subgruppen vorgesehen: • Geschlecht (weiblich vs. männlich). • Ethnische Zugehörigkeit (amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner vs. weiß vs. andere). • Ethnizität (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch). • Geografische Region (Nordamerika, Europa, andere). • Monatliche Migränekopfschmerztage (< 8 vs. ≥ 8) zu Baseline. • Status der Behandlungsresistenz zu Baseline d.h. fehlendes Ansprechen auf 2 oder mehr prophylaktische Behandlungen (ja vs. nein) • Auftreten von Aura zu Baseline (ja vs. nein). <u>Sensitivitäts- und post-hoc Analysen</u> • Sensitivitätsanalyse zum Umgang mit fehlenden Daten für den primären Endpunkt unter Anwendung der Delta-Methode. • Sensitivitätsanalyse zur Annahme der Normalverteilung für den primären Endpunkt unter Verwendung des negativen binomialen Modells sowie Studentized Residuals. • Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt unter Verwendung veränderter Kriterien zur Definition der Migräne (Hinzunahme des Kriteriums C).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Post-hoc-Analysen nach Entblindung: • Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt unter Ausschluss von Patienten mit wichtigen Protokollabweichungen, welche die Ein- und Ausschlusskriterien betreffen. • Sensitivitätsanalyse (zusammenfassende Tabelle) für UE im Zusammenhang mit Reaktionen an der Injektionsstelle mit 5 zusätzlichen Patienten. • Post-hoc Responderanalyse für den PGI-S Score.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Intention-To-Treat (ITT) Population der doppelblinden Behandlungsperiode a) Gesamt: 922 Patienten b) Gesamt: 915 Patienten Galcanezumab 120 mg: N = 231 Galcanezumab 240 mg: N = 223 Placebo: N = 461 c) Gesamt: 915 Patienten Galcanezumab 120 mg: N = 231 Galcanezumab 240 mg: N = 223 Placebo: N = 461
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden 7 randomisierte Patienten von der ITT Population ausgeschlossen, da diese keine Studienmedikation erhalten haben. Abbruchgründe während der doppelblinden Behandlungsperiode (ITT Population): Galcanezumab 120 mg (n = 28): Unerwünschtes Ereignis n = 5 Unzureichende Wirksamkeit n = 1 Lost to follow-up n = 7 Entscheidung des Arztes n = 0 Schwangerschaft n = 2 Protokollverletzung n = 2 Abbruch durch Sponsor = 0 Patientenwunsch n = 11 Galcanezumab 240 mg (n = 27): Unerwünschtes Ereignis n = 9 Unzureichende Wirksamkeit n = 1 Lost to follow-up n = 0 Entscheidung des Arztes n = 2 Schwangerschaft n = 0

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokollverletzung n = 1 Abbruch durch Sponsor = 0 Patientenwunsch n = 14 Placebo (n = 74): Unerwünschtes Ereignis n = 8 Unzureichende Wirksamkeit n = 6 Lost to follow-up n = 10 Entscheidung des Arztes n = 4 Schwangerschaft n = 1 Protokollverletzung n = 5 Abbruch durch Sponsor = 1 Patientenwunsch n = 39
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Einschluss des ersten Patienten: 29. Januar 2016. • Abschluss der doppelblinden Behandlungsperiode des letzten Patienten (letzte Visite): 29. März 2017. • Datenbankschluss für 6-monatige doppelblinde Behandlungsperiode: 05. Mai 2017. • Follow-up noch laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a: Für einen Patienten des GMB 240 mg-Arms wurde kein Abbruchgrund erfasst, da der Data Cutoff vor dem fraglichen Studienabbruch erfolgte. Bei dem Abbruchgrund handelt es sich um Lost to follow-up.

Abbildung 18: Flow-Chart der Studie EVOLVE-2, aus [64]

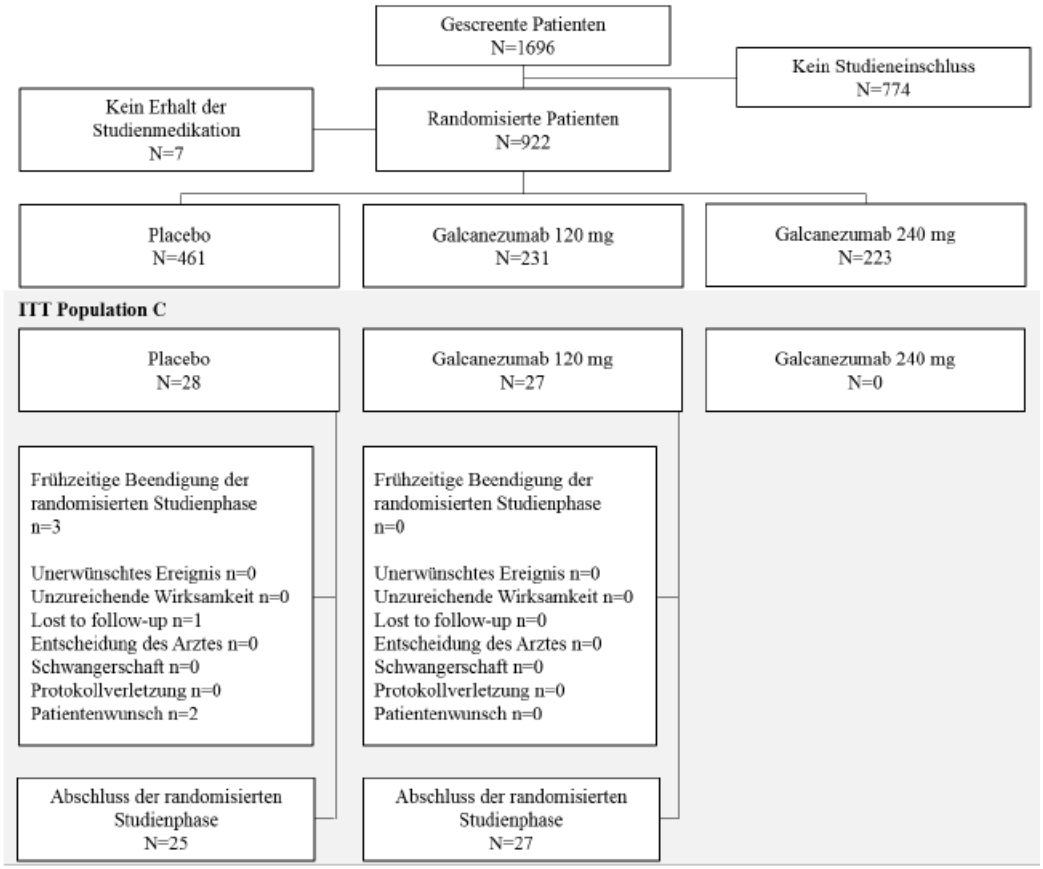


Abbildung 19: Flow-Chart der Studie EVOLVE-2 (AMNOG Population b), aus [64]

Tabelle 6-12 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REGAIN übernommen aus [64]

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Prüfung der Überlegenheit von Galcanezumab (120 oder 240 mg/Monat; mindestens eine Gabe) gegenüber Placebo in der Migräne-Prophylaxe bei Patienten mit chronischer Migräne.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-3 Studie. Randomisierte Zuteilung auf die Behandlungsarme im Verhältnis 2:1:1 (Placebo : Galcanezumab 120 mg/Monat : Galcanezumab 240 mg/Monat) Aufteilung der Studie in 5 Perioden: • Periode 1: Screening-Phase (3 bis 45 Tage), Visite 1. • Periode 2: Prospektive Baseline-Phase zur Überprüfung der Eignung der Patienten (30 bis 40 Tage), Visite 2. • Periode 3: Doppelblinde Behandlungsperiode (3 Monate), Visite 3 bis 6. • Periode 4 (optional): open-label Extension (9 Monate), Visite 7 bis 15. • Periode 5: Post-Treatment Follow-up (4 Monate), Visite 16 bis 18.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Für das Studienprotokoll liegen 1 Amendment (Amendment (a)) und 4 Addenda (sowie 3 weitere, Addendum 3, 5 und 6, die nicht in Kraft traten) vor. Für den Statistical Analysis Plan (SAP) wurden 3 Amendments durchgeführt. Die Hauptinhalte des Studienprotokoll-Amendments (a) vom 22. Januar 2016 (Genehmigung nach 1. Visite des 1. Patienten) waren wie folgt: • Ausschluss von Patienten mit Schlaganfall in der Vorgeschichte. • Modifikation der Kriterien für den Abbruch der Studienbehandlung. • Aufnahme des Hinweises im Abschnitt 8.4.5, Safety Monitoring, dass neurologische Untersuchungen auf mögliche zerebrovaskuläre Ereignisse erfolgen sowie Anweisungen für ein geeignetes Follow-up. Der SAP unterlag vor Entblindung Änderungen am 13. September 2016 (Version 2), am 16. Januar 2017 (Version 3) und am 25. April 2017 (Version 4). • Folgende wesentlichen Änderungen der statistischen Analysen wurden nach Genehmigung des SAP, Version 4 und Entblindung durchgeführt: Post-hoc-Analysen (Sensitivitätsanalysen, Responderanalysen, Sicherheitsanalysen, siehe Item 12b). • Da das ePRO Diary nicht die Kategorie „Unzureichende Wirksamkeit“ als Grund für einen Studienabbruch beinhaltete,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden Patienten, die die Studie aufgrund von unzureichender Wirksamkeit abbrachen, manuell durch eine medizinische Prüfung der Kommentare zu den Studienabbrüchen identifiziert. • Gepoolte Analyse der Anzahl wöchentlicher Migränekopfschmerztage für die Behandlungsarme Galcanezumab 120 mg und 240 mg im ersten Monat aufgrund gleicher Anfangsdosis. • Änderung des statistischen Modells für Responderanalysen für den Role Function-Restrictive Domain Score des Migräne-spezifischen Lebensqualitätsfragebogen, Version 2.1 (MSQ v2.1). • Änderung der Definition der Behandlungs-Compliance.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Haupteinschlusskriterien</u> • Männlich oder weiblich. • Im Alter von 18 bis 65 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings. • Diagnose einer chronischen Migräne gemäß der International Headache Society (IHS) International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3rd edition, beta guidelines (1.3) (ICHD-3 2013) mit Kopfschmerzen an 15 oder mehr Tagen im Monat, von denen mindestens 8 Tage die Eigenschaften von Migränekopfschmerzen aufweisen. • Auftreten der Migräne vor dem Alter von 50 Jahren. • Vor der Visite 1: Historie von mindestens einem kopfschmerzfreien Tag im Monat in den letzten 3 Monaten. • Von Visite 2 bis 3 (prospektive Baseline-Phase): Mindestens ein Häufigkeit von 15 oder mehr Kopfschmerztagen im Monat, von denen mindestens 8 Tage die Eigenschaften von Migränekopfschmerzen aufweisen. • Von Visite 2 bis 3 (prospektive Baseline-Phase): 80% Compliance hinsichtlich des electronic Patient-Reported Outcomes Diary (ePRO Diary). <u>Hauptausschlusskriterien</u> • Aktueller Einschluss in eine andere klinische Studie oder Erhalt einer Studienmedikation in den letzten 30 Tagen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum der längere ist, oder innerhalb von 6 Monaten bei unbekannter Halbwertszeit. • Vorherige Behandlung mit Galcanezumab oder einem anderen Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Antikörper. • Behandlung mit einem therapeutischen Antikörper (oder anderem CGRP Antikörper) innerhalb der letzten 12 Monate oder der Bedarf einer solchen Behandlung. • Aktuelle Einnahme einer nicht erlaubten medikamentösen Migränekopfschmerzprophylaxe (erlaubt waren Topiramat oder Propranolol innerhalb von 30 Tagen vor Visite 2 oder Botulinum-Toxin A oder B, verabreicht im Kopf- oder Nackenbereich innerhalb von 4 Monaten vor Visite 2).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten, die vor der Visite 2 für mindestens 2 Monate mit einer stabilen Topiramat- oder Propranolol-Dosis behandelt wurden, konnten diese Migräne-Prophylaxe während der Studie fortsetzen, sofern nur eine der beiden Behandlungen (Topiramat oder Propranolol) erfolgte und die Dosis während der doppelblinden Behandlungsperiode nicht geändert werden musste. • Fehlendes Ansprechen auf mindestens 3 Wirkstoffklassen prophylaktischer Migränebehandlungen der Evidenzstufe A oder B. Behandlungen mit Arzneimitteln der Evidenzstufe A oder B schließen diejenigen ein, die in Tabelle 1 der American Academy of Neurology's Evidence-based Guidelines Update: Pharmacologic Treatment for Episodic Migraine Prevention in Adults gelistet werden sowie Botulinum-Toxin A oder B. • Vorgeschichte täglicher Dauerkopfschmerzen, Cluster-Kopfschmerzen oder Migräne-Unterformen einschließlich hemiplegische Migräne (sporadisch oder familiär), ophthalmische Migräne und Migräne mit Hirnstamm-Aura (Migräne vom Basilaris-Typ gemäß IHS ICHD-3 beta) in der medizinischen Vorgeschichte. • Andere Kopfschmerzen, die sich von Migräne, Spannungskopfschmerz oder Kopfschmerzen aufgrund übermäßigem Medikamentengebrauch gemäß IHS ICHD-3 beta unterscheiden, innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung. • Einnahme von Opiaten oder Barbiturat-haltigen Schmerzmitteln > 3-mal pro Monat zur Behandlung von Schmerzen in mehr als 2 Monaten der letzten 6 Monate (Opiat-Einnahme in einer Notfallsituation konnte als Ausnahme gewertet werden). • Missbrauch/Abhängigkeit von Drogen oder Alkohol innerhalb eines Jahres vor Visite 1 oder aktueller Drogenmissbrauch oder Gebrauch von verordneten oder rezeptfreien Medikamenten, der auf einen Missbrauch/eine Abhängigkeit hinweist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Eli Lilly and Company. Diese Studie wird in 116 Zentren in 12 Ländern (Argentinien, Kanada, Tschechien, Deutschland, Israel, Italien, Mexiko, Niederlande, Spanien, Taiwan, Großbritannien, Vereinigte Staaten) durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Galcanezumab 120 mg-Arm Anfangsdosis von 240 mg (gegeben als 2 subkutane Injektionen von jeweils 120 mg) zu Visite 3 (Monat 0), gefolgt von 120 mg als jeweils eine Injektion einmal im Monat zu Visite 5 und 6 (entsprechend Monat 1 und 2). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wird bei Verabreichung von nur einer Galcanezumab-Injektion, zusätzlich eine Placebo-Injektion verabreicht. Galcanezumab 240 mg-Arm Galcanezumab 240 mg (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5 und 6 (entsprechend Monat 0 bis 2). Placebo-Arm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo (gegeben als 2 subkutane Injektionen) einmal im Monat zu Visite 3, 5 und 6 (entsprechend Monat 0 bis 2). open-label Extension Nach der 3-monatigen doppelblinden Behandlungsperiode schloss sich eine optionale 9-monatige offene Behandlung mit Galcanezumab einmal im Monat (Monat 3 bis 11, Visite 7 bis 15) an. Die Dosis betrug 240 mg zu Visite 7, 120 mg zu Visite 8 und 120 mg oder 240 mg, nach Entscheidung des Prüfarzt
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	<u>Primärer Endpunkt</u> • Mittlere Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage während der 3-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. <u>Hauptsekundäre Endpunkte</u> • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 50% während der 3-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 75% während der 3-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von 100% während der 3-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung im Role Function-Restrictive Domain Score MSQ v2.1 zu Monat 3 ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung der Anzahl an Migränekopfschmerztagen, die während der 3-monatigen Behandlungsperiode eine Medikation zur akuten Behandlung der Migräne oder des Kopfschmerzes erfordern, ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung im Patient Global Impression of Severity (PGI-S) Score zu Monat 3 ggü. Baseline. <u>Andere sekundäre Endpunkte</u> • Mittlere Veränderung der Anzahl monatlicher Kopfschmerztagen während der 3-monatigen Behandlungsperiode ggü. Baseline. • Mittlere Veränderung der Anzahl monatlicher mittelgradiger bis schwerer Kopfschmerztage während der 3-monatigen Behandlungsperiode. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 30% während der 3-monatigen Behandlungsperiode. • Kumulative Verteilung der monatlichen Ansprechraten der Migränekopfschmerztage während der 3-monatigen Behandlungsperiode. • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 50% ggü. Baseline (Kaplan-Meier-Analyse). • Der erste Monat, in dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der mittleren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage zeigt und für alle nachfolgenden Monate bis Monat 3 aufrechterhalten wird. • Der erste Monat, in dem sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage von mindestens 50% zeigt und für alle nachfolgenden Monate bis Monat 3 aufrechterhalten wird. • Anteil der Patienten, welche die 50% Ansprechkriterien über alle 3 Monate der Behandlungsperiode aufrechterhalten. • Mittlere Veränderung (während der 3-monatigen Behandlungsperiode) der folgenden monatlichen Untersuchungen: – Migränekopfschmerztage (gemäß ICHD). – Migräne-Attacken. – Migränekopfschmerzstunden. – Kopfschmerzstunden. – Schwere der verbleibenden Migräne. • Global Impression of Improvement (PGI-I) während der 3-monatigen Behandlungsperiode. • Mittlere Veränderung im Monat 3 ggü. Baseline in den folgenden Untersuchungen: – Migraine Disability Assessment (MIDAS), Gesamtscore und individuelle Items. – Gesamtscore sowie Role Function-Preventive und Emotional Function Domain Scores des MSQ v2.1. – HCRU. • Analyse von: – Unerwünschten Ereignissen (UE), die unter Therapie auftreten. – Abbruchraten. – Vitalzeichen und Gewicht. – EKG. – Laboruntersuchungen. – Andere Sicherheitsparameter, einschließlich Suizidalität mittels der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). • Während der gesamten Studie: – Entwicklung und Auswirkungen von Antikörpern gegen das Medikament und neutralisierende Antikörper gegen Galcanezumab. – Serumkonzentrationen von Galcanezumab. – Plasmakonzentrationen von CGRP. • Während der Studienperiode 4: – Mittlere Veränderung aller kontinuierlichen Variablen der Wirksamkeit, Sicherheit und funktioneller Ergebnisse, die in der doppelblinden Behandlungsperiode erfasst werden. – Anteil der Patienten, welche während der open-label Extension für mindestens 6 der 9 Monate ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansprechen zeigen (für diejenigen Patienten, welche zuvor mit Galcanezumab behandelt wurden und welche die 50% Ansprechkriterien im Monat 3 der doppelblinden Behandlungsperiode erreichten). • Während der Studienperiode 5: – Veränderungen der Anzahl der monatlichen Migräne- und Kopfschmerztage bis zum Ende des Post-Treatment Follow-up ggü. Baseline. – Zeit bis zum ersten Verlust des Ansprechens innerhalb der Patientengruppe, welche die 50% Ansprechkriterien in ihrem letzten Injektionsintervall erfüllten. – Zeit bis zum Beginn einer Behandlung zur Migräne-Prophylaxe. <u>Tertiäre Endpunkte</u> • Pharmakogenetik. • Beziehung zwischen CGRP-Konzentration zu Baseline und Wirksamkeit. • Mittlere Veränderung der mittleren Schwere des Schmerzes anderer chronischer Schmerzzustände zu Baseline. • Anteil an Patienten mit: – Verbesserung von mindestens 50% im MIDAS Gesamtscore. – Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens ≥ 17,14. • Veränderung des Anteils der Migränekopfschmerztage, die eine Medikation zur akuten Behandlung der Migränekopfschmerzen oder anderer Kopfschmerzen erfordern, ggü. Baseline. • Veränderung der Anzahl der Migränekopfschmerztage ggü. Baseline mit: – Übelkeit und/oder Erbrechen. – Photophobie und Phonophobie. – Aura. – Von einer Aura zu unterscheidende prodromale Symptome.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufgrund fehlender geeigneter Schwellenwerte für die kategoriale Veränderung wurden die folgenden tertiären Endpunkte nicht ausgewertet (gemäß SAP Version 4): • Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 10,9. • Veränderung des Role Function-Preventive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 8,3. • Veränderung des Emotional Function Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 12,2. Folgender Endpunkt wurde aufgenommen: Veränderung des Role Function-Restrictive Domain Score des MSQ v2.1 von mindestens 17,14.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studienpopulationsgröße wurde basierend auf den nachstehenden Annahmen auf ein Minimum von 825 Patienten und ein Maximum von 1.140 Patienten geschätzt. • Unter Annahme einer Abbruchrate von ca. 15% und einer Effektgröße von 0,33 wurde zunächst eine minimale Fallzahl von 825 geschätzt, um mit einer Teststärke von über 90% einen Unterschied bei mindestens einer Galcanezumab Dosierung im Vergleich zu Placebo mittels zweiseitigem t-Test (Signifikanzlevel von 0,05, basierend auf Simulationen mittels Dunnett-Tests) zu detektieren. • Die maximale Fallzahl von 1.140 basiert auf der Annahme einer Abbruchrate von 15% und einer Effektgröße von 0,30 im letzten Monat der 3-monatigen Behandlungsperiode. Mit dieser Fallzahl kann schätzungsweise mit einer Teststärke von ca. 95% ein Unterschied bei mindestens einer Galcanezumab Dosierung im Vergleich zu Placebo mittels einseitigem t-Test (Signifikanzlevel von 0,025) detektiert werden. • Eine geplante weitere Schätzung basierend auf der Interimsanalyse wurde nicht durchgeführt, da die Studienpopulation zum geplanten Zeitpunkt das geschätzte Maximum überschritten hätte. Die Studienpopulationsgröße wurde somit auf das geplante Maximum von 1.140 Patienten gesetzt und im Verhältnis 2:1:1 in die Studienarme Placebo, Galcanezumab 120 mg und Galcanezumab 240 mg randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es fanden 2 Interimsanalysen statt: die erste Interimsanalyse wurde für die initiale Sicherheitsüberprüfung und Prüfung der klinischen Rechtfertigung (Futility) durch ein externes Data Monitoring Committee (DMC) durchgeführt; die zweite Interimsanalyse beinhaltete die finale Analyse des primären Endpunkts und weiterer wichtiger Wirksamkeitsendpunkte nachdem alle randomisierten Patienten die Möglichkeit
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu einem Behandlungsarm folgte einer computergenerierten Zufallssequenz über ein Interactive Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:1:1 (Placebo : Galcanezumab 120 mg/Monat : Galcanezumab 240 mg/Monat). Patienten wurden nach Land, Medikamenten-Übergebrauch (ja v. nein) und Begleitbehandlung mit Medikamenten zur Migräne-Prophylaxe (ja v. nein) stratifiziert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Verwendung der IWRS, um jedem Patienten die Prüfmedikation doppelverblindet zuzuteilen. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Nummer, welche auf der Verpackung der Prüfmedikation aufgedruckt war, durch das Studienpersonal des Prüfzentrums in das IWRS bestätigt.

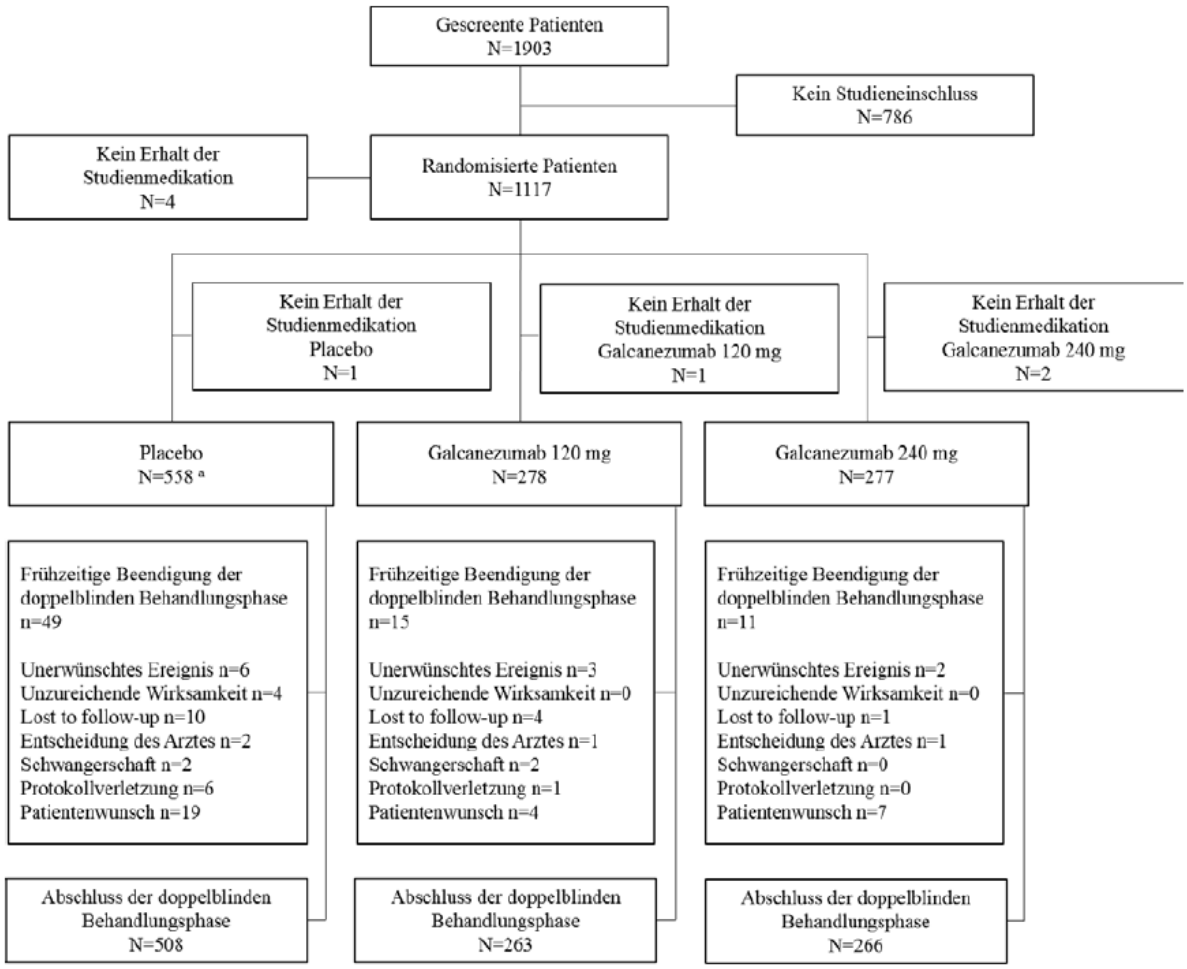
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten alle Patienten 2 Injektionen zu den entsprechenden Applikationszeitpunkten. Falls nur eine Injektion mit Galcanezumab vorgesehen war, wurde zusätzlich eine Injektion mit Placebo verabreicht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte durch ein IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten: verblindet b) Behandler: verblindet c) Endpunkterheber: verblindet Verblindung erfolgte mittels IWRS. Das DMC und das damit assoziierte Statistical Analysis Center (SAC) hatten während der Studie Zugang zu den unverblindeten Daten (siehe Item 7b).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo war äußerlich nicht von Galcanezumab zu unterscheiden und wurde in typgleichen Spritzen verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Behandlungseffekte wurden basierend auf einem einseitigen Signifikanzlevel von 0,025 (zweiseitigem Signifikanzlevel von 0,05) für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen erfasst. Unterschiede der Least Square Means (LS Means) wurden mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt. • Für Veränderungen kontinuierlicher Variablen mit Messwiederholungen im Vergleich zu Baseline erfolgte die Analyse mittels einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures; MMRM) mit Termen für Behandlung, Land (nur bei Wirksamkeit), Monat,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline, begleitende Prophylaxe, Interaktion von Behandlung mit Monat, Baselinewert und Interaktion von Baselinewert mit Monat. Zusätzlich wurde ein ANOVA- oder ANCOVA-Modell eingesetzt. • Für andere kontinuierliche Variablen wurde die Veränderungen im Vergleich zu Baseline zum Last Observation Carried Forward (LOCF) Endpunkt mittels ANOVA oder ANCOVA mit Termen für Behandlung, Land (nur bei Wirksamkeit), Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline, begleitende Prophylaxe und Baselinewert (nur bei ANCOVA) analysiert und statistische Vergleiche mittels Typ-III Sum-of-squares für LS Means durchgeführt. • Analyse binärer Variablen mit Messwiederholungen erfolgten mittels Generalized Linear Mixed Model mit SAS PROC GLIMMIX (als Pseudo-Likelihood-Based Mixed Effects Repeated Measures Analysis) und Termen für Behandlung, Monat, Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline, begleitende Prophylaxe, Interaktion von Behandlung mit Monat und Baselinewert. • Für kategoriale Wirksamkeitsvariablen ohne Messwiederholungen wurden Vergleiche zwischen Behandlungsarmen mittels logistischer Regression zur Adjustierung von Covariaten mit den Termen Behandlung, Land, Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline, begleitende Prophylaxe und Baselinewert durchgeführt. Für andere kategoriale Variablen ohne Messwiederholungen erfolgte der Cochran-Mantel-Haenszel Test (kontrolliert für übermäßigen Medikamentengebrauch zu Baseline und begleitende Prophylaxe) oder der exakte Test nach Fisher (Vergleich von Baseline Messungen). • Ausgleich für Multiplizität erfolgte für den primären und die wesentlichen sekundären Endpunkte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Für den primären Endpunkt waren gemäß statistischem Analyseplan Auswertungen für folgende Subgruppen vorgesehen: • Geschlecht (weiblich vs. männlich). • Ethnische Zugehörigkeit (amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner vs. weiß vs. andere). • Ethnizität (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch). • Geografische Region (Nordamerika, Europa, andere). • Status der Behandlungsresistenz d.h. fehlendes Ansprechen auf 2 oder mehr prophylaktische Behandlungen (ja vs. nein). • Auftreten von Aura zu Baseline (ja vs. nein). • Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline (ja vs. nein). • Begleitbehandlung mit Medikamenten zu Migräne-Prophylaxe (ja vs. nein).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzlich erfolgte für UE, Vitalzeichen und Gewicht eine Auswertung für die Subgruppen: • Begleitbehandlung mit Medikamenten zu Migräne-Prophylaxe (ja vs. nein). • Medikamenten-Übergebrauch zu Baseline (ja vs. nein).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Intention-To-Treat (ITT) Population der doppelblinden Behandlungsperiode a) Gesamt: 1.117 Patienten Galcanezumab 120 mg: N = 279 Galcanezumab 240 mg: N = 279 Placebo: N = 559 b) Gesamt: 1.113 Patienten Galcanezumab 120 mg: N = 278 Galcanezumab 240 mg: N = 277 Placebo: N = 558 c) Gesamt: 1.113 Patienten Galcanezumab 120 mg: N = 278 Galcanezumab 240 mg: N = 277 Placebo: N = 558
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden 4 randomisierte Patienten von der ITT Population ausgeschlossen, da diese keine Studienmedikation erhalten haben. Abbruchgründe während der doppelblinden Behandlungsperiode (ITT Population): Galcanezumab 120 mg (n = 15): Unerwünschtes Ereignis n = 3 Unzureichende Wirksamkeit n = 0 Lost to follow-up n = 4 Entscheidung des Arztes n = 1 Schwangerschaft n = 2 Protokollverletzung n = 1 Patientenwunsch n = 4 Galcanezumab 240 mg (n = 11): Unerwünschtes Ereignis n = 2 Unzureichende Wirksamkeit n = 0 Lost to follow-up n = 1 Entscheidung des Arztes n = 1 Schwangerschaft n = 0

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokollverletzung n = 0 Patientenwunsch n = 7 Placebo (n = 49): Unerwünschtes Ereignis n = 6 Unzureichende Wirksamkeit n = 4 Lost to follow-up n = 10 Entscheidung des Arztes n = 2 Schwangerschaft n = 2 Protokollverletzung n = 6 Patientenwunsch n = 19
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Einschluss des ersten Patienten: 12. Januar 2016. • Abschluss der doppelblinden Behandlungsperiode des letzten Patienten (letzte Visite): 16. März 2017. • Datenbankschluss für 3-monatige doppelblinde Behandlungsperiode: 5. Mai 2017. • Follow-up noch laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a: Ein Patient im Placebo-Arm brach die Behandlung bereits während der doppelblinden Behandlungsperiode ab. Der Prüfarzt datierte den Behandlungsabbruch erst nach dem Data-Cutoff für die Auswertung zur frühzeitigen Beendigung der doppelblinden Behandlungsperiode, daher konnte der Patient für die Auswertung nicht berücksichtigt werden. Als Abbruchgrund wurde Patientenwunsch dokumentiert.

Abbildung 20: Flow-Chart der Studie REGAIN, aus [64]

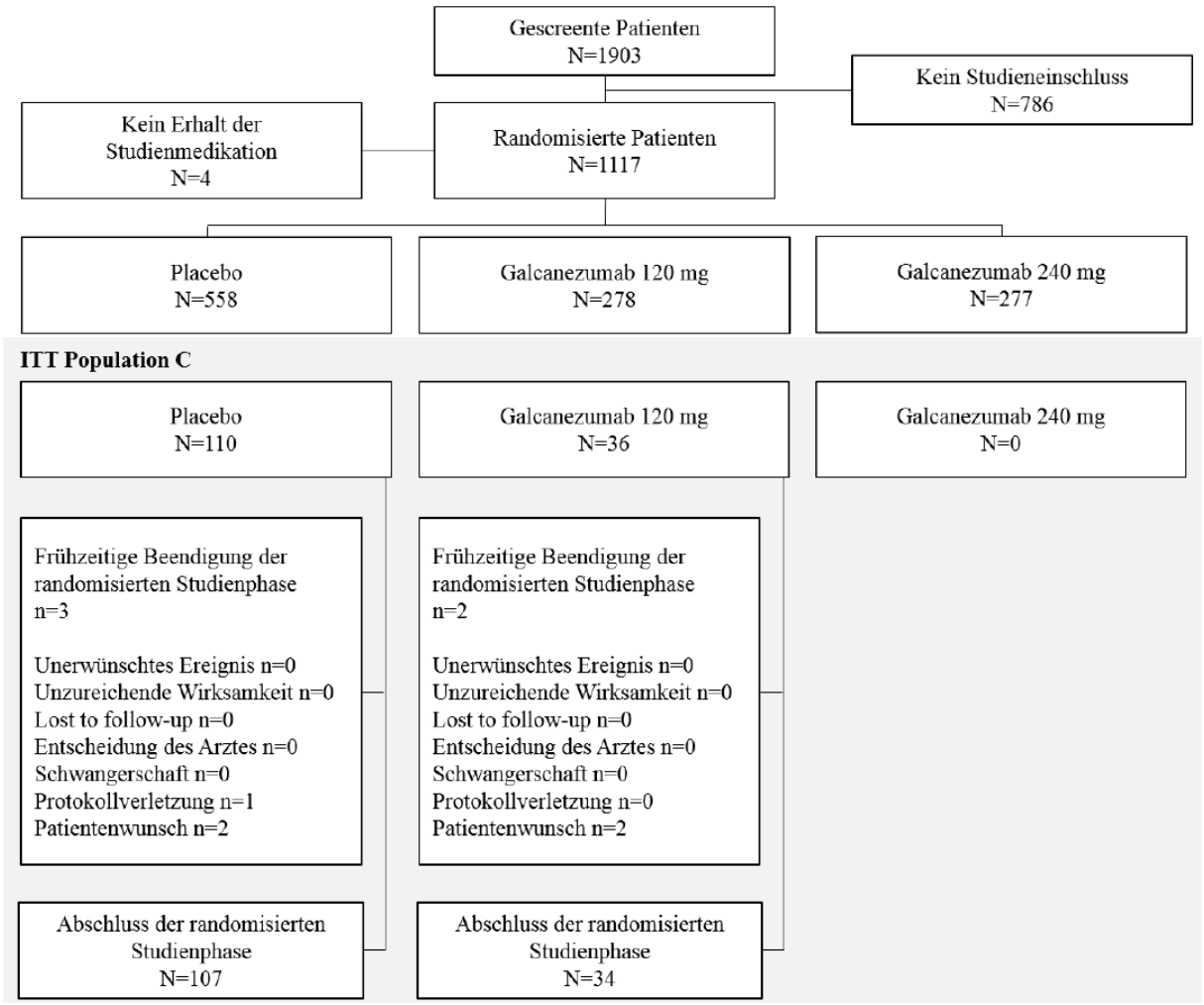


Abbildung 21: Flow-Chart der Studie REGAIN (AMNOG Population b), aus [64]